

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le de crédito al documento y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca



Universidad de La Sabana
Doctorado en Biociencias

**Desarrollo de un modelo matemático para establecer la relación fisiológica entre
inflamación y sistema nervioso autónomo**

Henry Humberto León Ariza. Lic. MD.

Tutor:

Daniel Alfonso Botero Rosas, MD. M.Sc. PhD.

Chía – Colombia, 2016



Universidad de La Sabana

Doctorado en Biociencias

**Desarrollo de un modelo matemático para establecer la relación fisiológica entre
inflamación y sistema nervioso autónomo**

Henry Humberto León Ariza. Lic. MD.

Tutor:

Daniel Alfonso Botero Rosas, MD. M.Sc. PhD.

Trabajo de tesis, presentado como requisito para optar al título de Doctor en Biociencias
de la Universidad de La Sabana.

La investigación se desarrolló en el laboratorio de fisiología del Campus Biomédico de la
Universidad de La Sabana y recibió el apoyo económico de la Universidad.

Chía – Colombia, 2016

A mis hijas: Sarita y Sophia.

AGRADECIMIENTOS

- A mi familia quienes han sido el buffer perfecto para el estrés, especialmente a mi esposa Catalina una cómplice incondicional.
- A mi tutor Daniel Botero, más que un profesor, un amigo que me enseñó un camino lleno de números y ecuaciones.
 - A la Universidad de La Sabana, por el apoyo económico y laboral.
- A mis compañeros del área de morfofisiología, en la Facultad de Medicina, especialmente María Inés y Nohorita, siempre dispuestas a escuchar mis locuras.
 - A mi profesor por siempre Walter R, quien me enseñó la belleza de la fisiología.
- A mis amigos en Colombia: Alveiro S, Edward A, Carlos M, Jhon F, por el apoyo académico, por compartir su experiencia y por preguntar siempre “Cómo va el doctorado”.
 - A mis amigos en Francia: François G, Laurent M, Nicolas T, Sophie B, Dennis L, porque son mi familia al otro lado del atlántico.
- A todos los estudiantes de Medicina que han hecho parte del semillero de investigación y que han participado activamente en la recolección de datos.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASR – Arritmia Sinusal Respiratoria

BDNF – Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

cAMP – AMP cíclico

CC – Composición Corporal

DE – Desviación Estándar

ECG – Electrocardiograma

FC – Frecuencia Cardíaca

FFT – Transformada Rápida de Fourier

HF – Alta Frecuencia

HFun – Alta Frecuencia en unidades normalizadas

IA – Índice Autonómico

IL-6 – Interleucina 6

ISC – Índice Simpático Cardíaco

IVC – Índice Vagal Cardíaco

LF – Baja Frecuencia

LFun – Baja Frecuencia en unidades normalizadas

NA – Núcleo Acumbens

NAV – Nodo Aurículo – ventricular

NS – Nodo Sinusal

NN50 – Número de intervalos que difieren más de 50 milisegundos

NTS – Núcleo del tracto solitario

PA – Presión arterial

PCR – Proteína C Reactiva

pNN50 – Porcentaje de intervalos con variaciones menores a 50 milisegundos

PVN – Núcleo Paraventricular

RMSSD – Raíz cuadrada del promedio de diferencias entre intervalos adyacentes

MVLC – Médula Ventrolateral Caudal

MVLR– Médula Ventrolateral Rostral

RR – Latido a latido

SD – Desviación estándar (en el gráfico de Poincare)

SDNN – Desviación estándar de los intervalos RR

SDSD – Desviación estándar de las diferencias de intervalos

sIL6R – Receptor soluble de Interleucina 6

SNA – Sistema nervioso autónomo

SNS – Sistema nervioso simpático

SNP – Sistema nervioso parasimpático

ST – Serie Temporal

sTNFR – Receptor soluble del factor de necrosis Tumoral alfa

TNF α – Factor de Necrosis Tumoral alfa.

VFC – Variabilidad de la Frecuencia cardiaca

VLf – Muy Baja Frecuencia

VPA – Variabilidad de la presión arterial

CONTENIDO

Agradecimientos	II
Lista de Abreviaturas.....	III
Contenido.....	V
Lista de tablas.....	VIII
Lista de figuras	XI
Resumen.....	XVII
Abstract	XVIII
Résumé.....	XIX
Resumo.....	XX
Publicaciones y actividades académicas derivadas de la investigación.....	XXI
Introducción general	XXIII
PRIMERA PARTE:	1
GENERALIDADES MORFOFISIOLÓGICAS DEL CORAZÓN	2
SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICO DEL CORAZÓN.....	3
RITMO SINUSAL Y SISTEMA MARCAPASOS	5
CONTROL AUTONÓMICO DEL NODO SINUSAL	7
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	7
Efecto del simpático y el parasimpático sobre los cardiomiocitos.....	9
Diferencias funcionales entre la acción simpática y parasimpática	10
SISTEMAS HORMONALES.....	12
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	13
REFLEJOS CARDIOVASCULARES	14
Reflejo barorreceptor	14
Reflejo quimiorreceptor	15
ORIGEN MECÁNICO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.....	16
Control central de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	16
INFLAMACIÓN.....	17
Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa).....	17
Interleucina 6 (IL-6).....	18
ADIPONECTINA	20
Proteína C Reactiva (PCR) y otros marcadores inflamatorios	21
COMPOSICIÓN CORPORAL E INFLAMACIÓN.....	21

Tejido adiposo	22
Músculo esquelético.....	22
RELACIÓN ENTRE CITOQUINAS INFLAMATORIAS Y SISTEMA AUTÓNOMO	23
INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN LA RESPUESTA INMUNE	23
MODELADO MATEMÁTICO.....	25
Preprocesamiento	25
Procesamiento.....	26
Análisis.....	27
Pos-procesamiento.....	27
SEGUNDA PARTE	28
ABORDAJE DE LA INVESTIGACIÓN DOCTORAL.....	29
HIPÓTESIS DE TRABAJO	30
2.1. ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.....	31
Introducción	31
Objetivo	31
Materiales y métodos.....	31
Conclusión y aporte a la tesis	49
2.2. INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LAS RESPUESTAS FISIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	50
Introducción	50
Objetivo	51
Materiales y métodos.....	52
Resultados	66
Discusión.....	74
Conclusión y aporte a la tesis	81
2.3. MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.....	83
Introducción	83
Objetivo	85
Materiales y métodos.....	85
Resultados	97
Discusión.....	108
Conclusión y aporte a la tesis	114
2.4. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD CORTICAL SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	116

Introducción	116
Objetivo	117
Materiales y métodos	117
Resultados	123
Discusión.....	126
Conclusión y aporte a la tesis	129
2.5. INFLAMACIÓN Y SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (UN MODELO MATEMÁTICO)	130
Introducción	130
Objetivos.....	131
Metodología	131
Resultados y análisis	137
Conclusiones del modelo.....	146
3. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	147
ANEXO 1. Códigos Matlab utilizados durante la investigación	151
ANEXO 2. Reporte de composición corporal con los datos tomados	154
ANEXO 3. Resultados de composición corporal y recomendaciones.....	155
ANEXO 4: Modelo de Historia clínica	156
ANEXO 5: Consentimiento informado	161
ANEXO 6: Informe de la prueba de esfuerzo	163
Referencias	164

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.1. Resumen del efecto de la actividad simpática y parasimpática sobre las células cardiacas.

Tabla 2.1.1.1. Presentación de los diferentes programas desarrollados para el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca.

Tabla 2.1.2. Ecuaciones y valor de la regresión lineal para los primeros 8 datos analizados.

Tabla 2.1.3. Resultados del análisis temporal para el ejemplo.

Tabla 2.1.4. Datos del análisis de la frecuencia en el dominio de la frecuencia.

Tabla 2.1.5. Datos del análisis no lineal a partir del gráfico de Poincare.

Tabla 2.1.6. Comparación de los resultados obtenidos por Kubios y los encontrados con el código desarrollado.

Tabla 2.2.1. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio.

Tabla 2.2.2. Resultados de las variables antropométricas.

Tabla 2.2.3. Resultados de las variables utilizadas para analizar la actividad del sistema nervioso autónomo, resultados en decúbito supino.

Tabla 2.2.4. Comparación de los resultados de variabilidad de la frecuencia cardiaca entre posición supino (clinostatismo) y posición de pie (ortostatismo).

Tabla 2.2.5. Correlación entre las variables de composición corporal y actividad autonómica en hombres.

Tabla 2.2.6. Correlación entre las variables de composición corporal y actividad autonómica en Mujeres.

Tabla 2.2.7. Correlación entre las variables de composición corporal y la magnitud de cambio en la maniobra ortostática en Hombres.

Tabla 2.2.8. Correlación entre las variables de composición corporal y la magnitud de cambio en la maniobra ortostática en Mujeres.

Tabla 2.3.1. Datos reportados por la casa comercial para sus kits de análisis de ELISA y dilución utilizada para el análisis.

Tabla 2.3.2. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio.

Tabla 2.3.3. Características generales entre hombres y mujeres.

Tabla 2.3.4. Relaciones entre citoquinas y composición corporal.

Tabla 2.3.5. Relaciones entre citoquinas y métodos estadísticos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Tabla 2.3.6. Relaciones entre citoquinas y análisis en la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Tabla 2.3.7. Relaciones entre citoquinas y análisis no lineal.

Tabla 2.3.8. Relaciones entre las variables de la prueba de esfuerzo y la respuesta inflamatoria y del sistema nervioso autónomo.

Tabla 2.4.1. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio.

Tabla 2.4.2. Resultados de ANOVA para la evaluación de las diferencias entre las variables.

Tabla 2.4.3. Correlaciones entre los datos electroencefalográficos y datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Tabla 2.5.1. Regresiones que relacionan los marcadores inflamatorios de forma individual y los marcadores de actividad autonómica.

Tabla 2.5.2. Regresiones que relacionan los marcadores inflamatorios agrupados y los marcadores de actividad autonómica.

Tabla 2.5.3. Regresiones lineales y cuadráticas que relacionan los marcadores inflamatorios de forma individual y el índice autonómico.

Tabla 2.5.4. Regresiones lineales y cuadráticas que relacionan los marcadores inflamatorios y el índice autonómico.

Tabla 2.5.5. Coeficientes e intervalo de confianza para la relación entre IL-6 y sIL6R con los marcadores de actividad autonómica.

Tabla 2.5.6. Coeficientes calculados para cada sujeto en la predicción del índice autonómico.

Tabla 2.5.7. Influencia de las variables antropométricas y de capacidad física en la determinación de la variación de los coeficientes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representación esquemática de los elementos fundamentales de la contracción muscular cardíaca.

Figura 1.2. Sistema de conducción eléctrico y la representación de sus eventos por medio del electrocardiograma.

Figura 1.3. Bases moleculares del sistema marcapasos y papel de las corrientes iónicas.

Figura 1.4. Mecanismos moleculares de estimulación adrenérgica y colinérgica muscarínica.

Figura 1.5. Origen, integración y respuesta de los reflejos cardiovasculares.

Figura 1.6. Esquema representativo de la producción de TNF α y sus receptores de membrana (TNFR1/2) y solubles (sTNFR1/2), TRADD = Dominio de la muerte asociado al receptor de TNF, MAP3K, Proteína activadora de la mitosis kinasa kinasa kinasa, TRAF2 = Receptor asociado al TNF, I κ B Kinasa Inhibitoria de NF- κ B, NF- κ B = Factor nuclear kappa potenciador de las células B activas, JNK = Kinasa N terminal c-Jun, AP-1 = Proteína activadora 1.

Figura 1.7. Esquema representativo de la producción y acción de la IL-6, IL6R = Receptor de IL-6, sIL6R = Receptor soluble de IL-6, JAK = Janus Kinasa, STAT = Señal transductor de la activación de la transcripción.

Figura 1.8. Resumen de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune, el signo (+) representa una mayor activación o liberación y el signo (-) una reducción de la activación o liberación.

Figura 2.1.1. Imagen del reloj utilizado para la recolección de datos de variabilidad de la frecuencia cardíaca Imagen tomada de la página web <http://www.polar.com/co-es>.

Figura 2.1.2. Representación gráfica de los cambios expresados en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (tacograma), tanto en posición supina (clinostatismo) como en posición de pie (ortostatismo).

Figura 2.1.3. Tacograma de los datos sin procesar del paciente en posición supina, estos datos fueron recolectados durante 5 minutos y corresponden a 386 datos.

Figura 2.1.4. Para la señal ejemplo se han simulado la presencia de dos señales atípicas señaladas con un, estos datos se retiran durante la fase de preprocesamiento de la señal.*

Figura 2.1.5. La señal A corresponde a los primeros 8 datos del ejemplo, ya que cada dato no tiene la misma duración, es necesario determinar la ecuación que relaciona cada 3 datos. La señal B presenta la línea de tendencia que relaciona los datos la ecuación que permite su interpolación.

Figura 2.1.6. La señal original y la señal interpolada se encuentran sobrepuestas, obsérvese que no hay una diferencia entre las señales, la señal original está compuesta por 386 datos, la señal interpolada contiene 1200.

Figura 2.1.7 A. Corresponde al ejemplo sin tendencia y sin filtrar. B: Señal ejemplo luego de aplicar un filtro Smoothies prior de $\lambda = 300$.

Figura 2.1.8. Representación gráfica en el dominio de la frecuencia analizado a través de FFT para la señal ejemplo.

Figura 2.1.9. Gráfico de Poincare para los datos presentados la señal ejemplo utilizada.

Figura 2.1.10. La tabla de la izquierda muestra los datos obtenidos por los dos métodos de análisis de la VFC, el gráfico central la regresión lineal con su R^2 y el gráfico de la derecha la comparación entre los promedios de las mediciones y las diferencias de las mismas (Bland Altman).

Figura 2.2.1. Diagrama de Cajas y bigotes del porcentaje de grasa y masa muscular en hombres y mujeres evaluado a través de antropometría y bioimpedancia.

Figura 2.2.2A. Somatocarta para todos los participantes, 2.2.2B. Gráfico de dispersión de los resultados en hombres y mujeres y distancia de dispersión de los datos entre géneros.

*Figura 2.2.3. Representación gráfica de los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca al cambiar de clinostatismo a ortostatismo, A. Respuesta en los hombres y B. Respuesta en las Mujeres. * $p < 0,01$, Unidades normalizadas a la respuesta en posición supino.*

Figura 2.2.4. Dispersión y relaciones entre las variables analizadas de la composición corporal, los datos en negro corresponden a los hombres y los datos en rojo a las mujeres.

Figura 2.2.5. Dispersión y relaciones entre las variables analizadas en la VFC que se han identificado como respuestas del sistema nervioso simpático los datos en negro corresponden a los hombres y los datos en rojo a las mujeres.

Figura 2.2.6. Gráfico de Bland Altman, para la comparación de las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación del porcentaje de grasa.

Figura 2.2.7. Gráfico de Bland Altman, para la comparación de las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación de la masa muscular.

Figura 2.2.8. Esquema representativo del papel de las Adipokinas y las Miokinas en la regulación del sistema nervioso autónomo, TNF α = Factor de Necrosis Tumoral alfa, AGNE = Ácidos grasos no esterificados, FGF21 = Factor de crecimiento fibroblástico 21, BDNF = Factor Neurotrófico derivado del cerebro, NTS = Núcleo del tracto solitario.

Figura 2.3.1. Correlaciones y ecuaciones utilizadas para determinar las concentraciones de las citoquinas a evaluar.

Figura 2.3.2. Nomograma de Astrand, para la estimación del consumo máximo de oxígeno.

*Figura 2.3.3. Comportamiento de los valores de composición corporal y del consumo máximo de oxígeno, entre hombres y mujeres (sedentarios y físicamente activos). * = Diferencia estadísticamente significativa.*

*Figura 2.3.4. Comportamiento de los valores de Frecuencia cardiaca en reposo y los datos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. * = Diferencia estadísticamente significativa.*

Figura 2.3.5. Comportamiento de las citoquinas inflamatorias para hombres y mujeres.

*Figura 2.3.6. Variación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca y frecuencia cardiaca al finalizar el ejercicio y pasadas 24 horas. NS = No significativo, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$.*

Figura 2.3.7. Variación de las citoquinas inflamatorias al finalizar el ejercicio y pasadas 24 horas. NS = No significativo, ψ Cambio significativo en el grupo de Hombres físicamente activos.

Figura 2.3.8. Comportamiento de las variables asociadas a variabilidad de la frecuencia cardiaca para cada subgrupo de individuos (valores expresados en unidades normalizadas).

Figura 2.3.9. Comportamiento de las citoquinas inflamatorias para cada subgrupo de individuos (Valores expresados en unidades normalizadas).

Figura 2.3.10. Diferencia entre los mecanismos de señalización Clásica y Trans para la IL-6.

Figura 2.3.11. Representación esquemática de la teoría de regulación autonómica propuesta a partir de cambios inflamatorios, ADAM17 = Disintegrina y metaloproteinasa que contiene el dominio proteico 17, enzima responsable de liberar el sIL6R de la membrana de los polimorfonucleares.

Figura 2.4.1. Ejemplo de las señales obtenidas, el registro en rojo corresponde a la señal electroencefalográfica FP1-T3, el registro en azul a la señal electroencefalográfica FP2-T4, y el registro en verde la señal electrocardiográfica.

Figura 2.4.2A. Figuras utilizadas para la evaluación de la observación y la memoria, B. Test de Harris & Harris utilizado para evaluar la concentración.

Figura 2.4.3. Distribución de frecuencias a partir de una señal libre de artefactos.

Figura 2.4.4. Distribución porcentual de las frecuencias.

*Figura 2.4.5. Respuestas encontradas entre los datos de hombres y mujeres (A) Actividad electroencefalográfica (δ – Ondas delta 0,5 – 4 Hz), (ϑ – Ondas Theta 4 – 8 Hz), (α = Ondas alfa 8 – 13 Hz) y (β – Ondas Beta > 13 Hz). (B) Diferencia entre los datos de frecuencia cardiaca (FC) y VFC: (VLF – Muy baja frecuencia 0-0,04 Hz), (LF – Baja frecuencia, 0,04 – 0,15 Hz) y (HF – Alta frecuencia 0,15 – 0,4 Hz). * Diferencia estadísticamente significa $p < 0,01$.*

Figura 2.4.6. Respuestas fisiológicas observadas durante cada fase del estudio, promedio para todos los individuos $n = 39$ (A), Comportamiento de la actividad electroencefalográfica, (B) FC = Frecuencia cardiaca promedio, (C), Variabilidad de la frecuencia cardiaca expresada en porcentaje: VLF = Muy baja frecuencia, LF = Baja frecuencia y HF = Alta frecuencia.

Figura 2.5.1. Función de Densidad de Probabilidad y Función de Distribución Acumulada para la IL-6 evidenciando la distribución normal de los datos, la línea punteada corresponde al intervalo de confianza establecido en el 95%.

Figura 2.5.2. Función de Densidad de Probabilidad y Función de Distribución Acumulada para la sIL6R evidenciando la distribución normal de los datos, la línea punteada corresponde al intervalo de confianza establecido en el 95%.

Figura 2.5.3. Gráficos de autocorrelación de las variables IL-6 y sIL6R, la línea punteada demuestra un intervalo de confianza establecido en 95%.

Figura 2.5.4. Comportamiento de las variables IL-6 y sIL6R, en modelos antiinflamatorios e inflamatorios.

Figura 2.5.5. Comportamiento de las variables dependientes IL-6 (x) y sIL6R (y) en relación a las variables independientes SD1, SD2, ISC e IVC (z).

Figura 2.5.6. Comportamiento de las variables dependientes IL-6 (x) y sIL6R (y) en relación a la variable: índice autonómico, la barra inferior representa el desplazamiento desde la mayor actividad parasimpática hacia la simpática.

Figura 3.0. Propuesta integradora basada en los resultados de los capítulos 2.2; 2.3 y 2.4, PVN = Núcleo Paraventricular, NTS = Núcleo del tracto solitario, NA = Núcleo Acumbens, MVLC = Médula Ventrolateral Caudal, MVLR = Médula Ventrolateral Rostral.

RESUMEN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es responsable entre otras de la regulación inmediata de las funciones vitales, este recibe información constante que se genera tanto interna como externamente, generando respuestas adaptativas inmediatas. Uno de los órganos blanco del SNA es el corazón, el cual modula de manera constante el tiempo entre un latido y otro, haciendo que el estudio de estas variaciones sea un excelente marcador de actividad autonómica.

La evidencia sugiere que un estímulo aferente fundamental para la modulación del SNA está en la actividad del sistema inmune, a través de una comunicación mediada por citoquinas.

Esta tesis encontró que el sistema inmune efectivamente tiene un impacto en las respuestas del SNA, el cual es explicado por medio de una relación matemática. Para llegar a esta conclusión se cumplieron cinco etapas:

1. Se reprodujo el análisis matemático de la variabilidad de la frecuencia cardiaca desarrollando modelos propios de evaluación.
2. Se determinó la influencia de la composición corporal en el SNA, encontrándose que el tejido adiposo se asocia a una mayor actividad simpática y menor de tipo parasimpático, mientras que la masa muscular se asocia a mayores respuestas parasimpáticas y menores simpáticas, esto especialmente en hombres.
3. Se encontró que la concentración plasmática de marcadores inflamatorios como la Interleucina 6 (IL-6) y especialmente su factor soluble (sIL6R) tienen una alta relación con las respuestas del SNA.
4. Se estableció la influencia que tiene la actividad corteza cerebral en la modulación de las respuestas del SNA.
5. Se generó un modelo matemático que demostró que la IL-6 y el sIL6R son responsables del 50% de los cambios de la actividad autonómica en reposo.

ABSTRACT

The autonomic nervous system (ANS) is responsible of the immediate regulation of the vital functions. It receives constant information originated both inside and outside the body, generating immediate regulations. The heart is a target organ for the ANS, which modulates steadily the time between a beat and another, making the study of these variations an excellent marker of the autonomic activity.

The evidence suggests that an important afferent stimulus for the modulation of the ANS is the immune system's activity, through a communication mediated by cytokines.

This thesis found that the immune system in fact has an impact in the ANS responses, which is explain by a mathematical relation. To reach this conclusion, the project accomplished five phases:

1. The mathematical analysis was reproduced for the heart rate variability, to develop the own models of evaluation.
2. The influence of the body composition in the ANS was determinate, finding that the adipose tissue is associated with an increased sympathetic activity and less parasympathetic activity, while the muscular mass is associated with more parasympathetic activity and less sympathetic, especially in men.
3. The plasmatic concentration of the inflammatory markers like Interleukin 6 (IL-6) and specially the soluble factor (sIL6R) was found to have a high relationship with the ANS responses.
4. The influence of the cerebral cortex activity in the modulation of the ANS responses was established.
5. A mathematical model that shows that the IL-6 and the sIL6R are responsible of the 50% of the changes in the autonomic activity in repose was generated.

RESUME

Le système nerveux autonome (SNA) est responsable des régulations immédiates des fonctions vitales. Il reçoit l'information interne ou externe de manière constante, et provoque des réponses adaptatives de manière immédiate. Le cœur est un des organes blancs du SNA, ce dernier agit sur la fonction cardiaque et permet de moduler le temps entre chaque pulsation de façon constante. L'étude des variations de la fonction cardiaque est un excellent indicateur de l'activité autonome du SNA.

L'évidence suggère qu'un stimulus afférent viendrait modifier le SNA, par le biais des cytokines présentes dans l'activité du système immunitaire.

Cette thèse a prouvé que le système immunitaire a effectivement un impact sur les réponses du SNA, cela s'explique grâce à une relation mathématique. Pour arriver à cette conclusion, cinq étapes ont été indispensables :

1. Le développement de l'analyse mathématique de la variabilité de la fréquence cardiaque a été reproduite selon le modèle propre de l'évaluation.
2. Il a été déterminé que la composition corporelle influe le SNA, le tissu adipeux est associé à une plus haute activité du système sympathique que du système parasympathique. A l'inverse la masse musculaire est associée majoritairement à des réponses du système nerveux parasympathique. Cela principalement chez l'homme.
3. Il a été démontré que la concentration plasmatique des marqueurs inflammatoires des interleukines 6 (IL-6) et spécialement des facteurs solubles (sIL6R) ont une haute relation avec les réponses du SNA.
4. Il s'est établi que le cortex cérébral a une influence dans la modulation des réponses du SNA
5. Ce modèle mathématique a démontré que l'IL-6 et que les facteurs soluble sIL6R sont responsables de 50% des changement de l'activité autonome au repos.

RESUMO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável, entre outras da regulação imediata de funções vitais, este recebe informação constante gerada tanto interna como externamente, produzindo respostas adaptativas imediatas. Um dos órgãos alvo do SNA é o coração. Este sistema constantemente modula o tempo entre batimentos, fazendo com que o estudo destas variações seja um excelente marcador de atividade autonômica.

As evidências sugerem que o estímulo aferente é fundamental para a modulação do SNA e por sua vez da atividade do sistema imunológico, usando citocinas que mediam a comunicação. Esta tese aponta que o sistema imune tem efetivamente um impacto sobre as respostas do SNA, o que pode ser explicado por uma relação matemática. Para chegar a essa conclusão foram desenvolvidas cinco etapas:

1. Gerou-se um análise matemático da variabilidade da frequência cardíaca desenvolvendo modelos próprios de avaliação.
2. Foi determinada a influência da composição corporal no SNA, se encontrando que o tecido adiposo associa-se a uma maior atividade simpática e em menor grau a atividade parassimpática. Adicionalmente a massa muscular associa-se a maiores respostas parassimpáticas e menores respostas simpáticas, isto especialmente em homens.
3. Foi observado que a concentração no plasma de marcadores inflamatórios como a interleucina 6 (IL-6) e especialmente seu fator solúvel (sIL6R) tem uma elevada relação com as respostas do SNA.
4. Foi estabelecida a influencia da atividade do córtex cerebral na modulação da resposta do SNA
5. Foi gerado um modelo matemático que evidencio que a IL-6 e o sIL6R são responsáveis até um 50% das mudanças na atividade autonômica em repouso.

PUBLICACIONES Y ACTIVIDADES ACADÉMICAS DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN AL MOMENTO DE LA SUSTENTACIÓN

Artículos publicados

COGNICIÓN, RESPUESTA ELECTROENCEFALOGRÁFICA Y SU RELACIÓN CON LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA, Henry Humberto León-Ariza, Daniel Alfonso Botero-Rosas, Alveiro Sánchez-Jiménez, Jhon Fredy Ramírez-Villada, Edward Javier Acero-Mondragón. Rev. Fac. Med. ISSN: 2357-3848

HEART RATE VARIABILITY AND BODY COMPOSITION AS DETERMINANTS OF MAXIMUM OXYGEN CONSUMPTION. Henry Humberto León-Ariza, Daniel Alfonso Botero-Rosas, Aura Catalina Zea-Robles. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 2017; 23(4): 317-321, ISSN: 1806-9940.

Artículos sometidos

BODY COMPOSITION IS ASSOCIATED WITH AUTONOMIC ACTIVITY IN MEN BUT NOT WOMEN, Henry Humberto León-Ariza, Daniel Alfonso Botero-Rosas, Laurent Mourot. Nutr. clín. diet. Hosp. ISSN: 1989-208X

SOLUBLE INTERLEUKIN-6 RECEPTOR AND THE RELATIONSHIP WITH BODY COMPOSITION AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM, Henry Humberto León-Ariza, Daniel Alfonso Botero-Rosas, Medicine, ISSN: 0025-7974

Posters Internacionales

Henry H. León-Ariza, Daniel A. Botero-Rosas, Alejandra I. Silva-Urbe, Gabriela Sánchez-Tangredi, Victoria I. Morales-González, Aura C. Zea-Robles. ACSM's 64th Annual Meeting, 8th World Congress on Exercise is Medicine and World Congress on the Basic Science of Exercise and the Brain. Mayo 30 - junio 03 de 2017. Trabajo: Relationship Between Body Composition And The Autonomic Nervous System Behavior At Rest. Med Sci Sports Exerc. 2016 May;49(5 Suppl 1): 1038.

Ponencias como invitado.

Ponente: VI Jornada de Socialización de Resultados de Investigación, ponencia: “Papel del músculo esquelético en el proceso salud-enfermedad. Coautor: Daniel Botero, Universidad de La Sabana – Chía, Septiembre 25, 26 y 27 de 2013.

Ponente: 4to Encuentro Nacional y 3er Encuentro internacional en Ciencias de la Actividad Física, Salud y Deporte, “Músculo esquelético y tejido adiposo, perspectiva de investigación en ejercicio físico para la salud”. Chillán, Chile, 18, 19 y 20 de Julio de 2014.

Ponente: Congreso Internacional en Ejercicio Físico y Nutrición, “Prescripción del ejercicio físico en personas con sobrepeso”, Bogotá, 20 y 21 de marzo de 2015.

Ponente: IV Seminario Abordaje Interdisciplinario de la Obesidad, Papel primordial de la Actividad física en la prevención y tratamiento de la obesidad, “Papel del músculo esquelético en el proceso salud-enfermedad” Mayo 8 y 9 de 2015.

Ponente: IV curso de políticas y programas para la promoción de hábitos y estilos de vida saludable, “Fisiología del músculo y su papel en salud y enfermedad”, Paipa, 9 y 10 de Septiembre de 2015.

Ponente: Jornada de profundización Maestría en Ciencias y Tecnologías del Deporte y la Actividad Física de la Universidad Manuela Beltrán, “Variabilidad de la frecuencia cardíaca como predictor del consumo de oxígeno en el deporte y la actividad física” Bogotá, 2 de Septiembre de 2017.

Ponente: Coloquio Internacional en Ciencias Aplicadas a la Actividad Física y Deporte, “Desarrollo de un modelo matemático para establecer la relación fisiológica entre inflamación y sistema nervioso autónomo”, Medellín, 7 y 8 de Septiembre de 2017.

Ponente: VI Congreso Colombiano de Fisiología, “Relación matemática entre marcadores inflamatorios y actividad del sistema nervioso autónomo” Medellín, 1 al 3 de Noviembre del 2017.

INTRODUCCIÓN GENERAL

La fisiología humana es para el autor, la más hermosa de las ciencias, ya que es el pilar fundamental en la comprensión de la medicina y el punto de partida para entender la patología, la farmacología y la terapéutica en general.

Sin embargo, entender la fisiología no es nada fácil y eso requiere fragmentar los fenómenos fisiológicos (estudiamos el sistema, el órgano, la célula, la proteína entre otras por separado), algo que inevitablemente altera la comprensión del ser humano como un todo y que no permite visualizar en ocasiones la globalidad de lo que sucede.

La tarea entonces, de quienes aman este entramado fisiológico es rearmar el rompecabezas, encajando y articulando cada pieza biológica para entender la causa y el efecto.

Este trabajo por lo tanto, presenta un esfuerzo por comprender la relación entre dos actores fundamentales en el mantenimiento de la vida: el sistema inmune, el responsable de la protección, el guardián de la integridad; y el sistema nervioso autónomo, el controlador, encargado de los ajustes inmediatos, el que todo lo ve y en consonancia a ello actúa.

Ya que las relaciones fisiológicas es algo que puede desarrollarse en ocasiones solo en la mente de los que estudian los fenómenos, es fundamental hacer tangible la idea y para ello la estrategia que mejor permite esto son las ciencias exactas como las matemáticas.

Luego de cuatro años hoy es posible decir que se ha logrado un pequeño avance en esa lucha por desmarañar la relación entre inflamación y sistema nervioso autónomo, este es el primer paso para comprender aún más la maravillosa coordinación que rige nuestro ser fisiológico, esta tesis es el primer paso de un largo camino que tarde o temprano alcanzará la cúspide de la investigación científica.

PRIMERA PARTE:

ELEMENTOS TEÓRICOS BÁSICOS DE LA INVESTIGACIÓN

“Según vamos adquiriendo conocimiento, las cosas no se hacen más comprensibles sino más misteriosas”

Albert Schweitzer

Médico y filósofo alemán

Premio Nobel de Paz

1952

GENERALIDADES MORFOFISIOLÓGICAS DEL CORAZÓN

El corazón es un órgano compuesto básicamente por tres tipos de células: células marcapasos cuya función es despolarizarse de manera rítmica y autónoma, células de conducción adaptadas especialmente a la transmisión de impulsos nerviosos y células de trabajo, cuya función es contraerse de manera conjunta (sincitio) para producir la eyección de sangre (1).

Los cardiomiocitos de trabajo son los más abundantes y para que se genere la contracción de estos se requiere: la concentración de calcio citoplasmático y la presencia de una adecuada cantidad de adenosin trifosfato (ATP). El calcio que necesita el cardiomiocito proviene en gran medida del que se encuentra almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) y en menor proporción del que ingresa a través de canales desde el medio extracelular, estos últimos tienen dentro de su función facilitar la salida de más calcio por parte del RS.

De esta forma, durante la contracción se requiere que haya una despolarización de la membrana que permita que se abran canales de calcio voltaje dependientes (receptores de dihidropiridina DHPR), estos permiten la entrada de calcio desde el medio extracelular y la posterior apertura de canales de rianodina (RyR) del RS que facilitan la salida masiva de calcio hacia el sarcoplasma; es de esta forma que la concentración de calcio regula la contracción en los cardiomiocitos de trabajo (2).

Durante la relajación el calcio regresa al RS por medio de una ATPasa de Calcio (SERCA) y su proteína reguladora el Fosfolamban (PLB), o enviada al exterior por medio de un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX), que se acompaña de una bomba de Na^+/K^+ , para evitar el incremento de Sodio dentro de la célula (3). Figura 1.1.

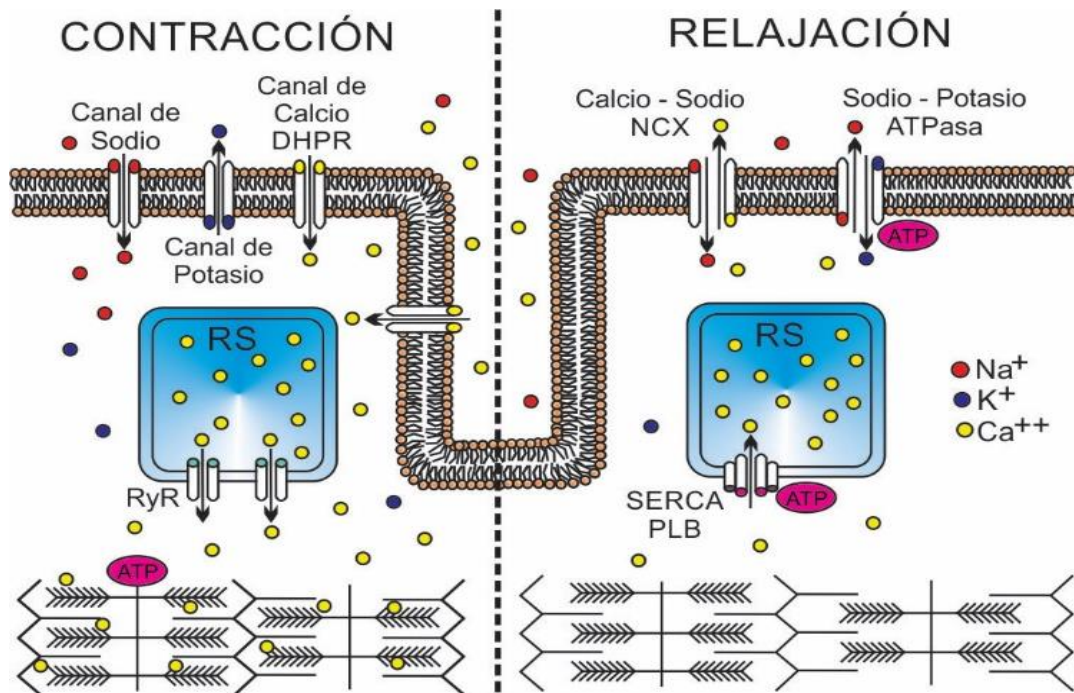


Figura 1.1. Representación esquemática de los elementos fundamentales de la contracción muscular cardíaca

SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICO DEL CORAZÓN

En condiciones fisiológicas la despolarización comienza a nivel del nodo sinusal (NS), una región descrita por Arthur Keith y Martin Flack en 1907. De forma clásica la ubicación anatómica del NS es la desembocadura de la vena cava superior, sin embargo, estudios recientes han demostrado que su extensión es mayor y que al parecer se ubica desde la vena cava superior a lo largo de la cresta terminal hacia la vena cava inferior con una área paranodal transicional hacia el músculo auricular (4).

Desde el NS la despolarización cardíaca se proyecta hacia el nodo aurículo - ventricular (NAV), a través de 3 vías internodales: una anterior, una medial y una posterior (5). El NAV es un área anatómicamente descrita por Sunao Tawara en 1906 que en condiciones fisiológicas corresponde al único sitio de comunicación aurículo - ventricular, su ubicación es la base de la aurícula derecha delimitada por seno coronario, el tendón de Todaro y la

valva septal de la válvula tricúspide (triángulo de Koch), en el NAV se describen histológicamente dos áreas: una región compacta y dos rama nodales inferiores (derecha e izquierda) (6).

La conducción del potencial eléctrico hacia los ventrículos se realiza mediante el Haz de His, descrito por His en 1893, anatómicamente está formado por un tronco y dos ramas ventriculares: derecha e izquierda, esta última a una distancia relativamente corta de 2 a 3 milímetros se divide en una región anterior y una posterior. Cada una de las divisiones del Haz de His se subdivide en una red de ramas endocárdicas y subendocárdicas llamadas las fibras de Purkinje y que ya habían sido descritas en 1839 (7).

La representación gráfica de la despolarización del corazón se obtiene a través de un trazo electrocardiográfico donde es posible ubicar la distribución de cada uno de los eventos, Figura 1.2.

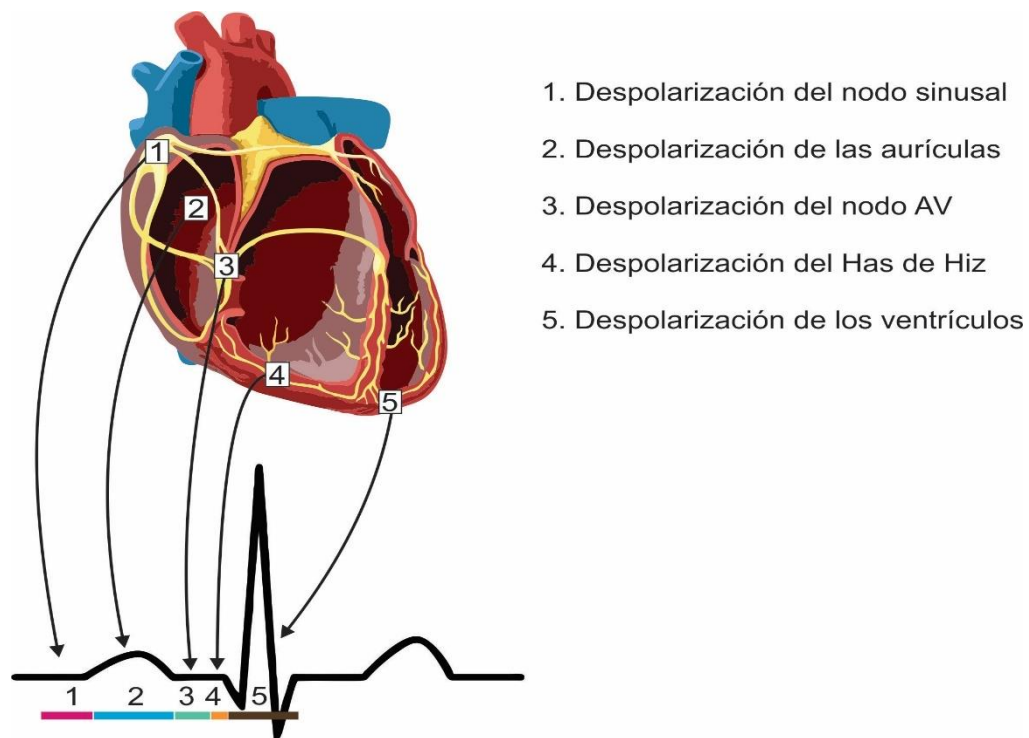


Figura 1.2. Sistema de conducción eléctrico y la representación de sus eventos por medio del electrocardiograma

En condiciones fisiológicas el proceso de despolarización cardíaca comienza en el NS, esto gracias a que los cardiomiocitos allí presentes tienen una capacidad de despolarización rítmica (marcapasos), lo cual significa que la célula tiene en su membrana un conjunto de canales iónicos que permiten la entrada de cationes a la célula, esto lleva a que el potencial de membrana de la célula se haga más positivo luego de la repolarización alcanzando el umbral de despolarización (8).

Aunque las células del NS no tienen un voltaje de reposo como tal, el valor en milivoltios del potencial de estas células en comparación con los cardiomiocitos de trabajo es menos negativo, (aproximadamente -60mV para las células del nodo sinusal y -80mV para las células de trabajo) esto hace que se las células del NS se despolaricen antes que otra célula en el corazón; desde el punto de vista molecular son varios los mecanismos propuestos para comprender el sistema marcapasos (9).

- Las células marcapasos no presentan canales rectificadores de potasio. Los canales de potasio K_{ir2} y $K_{ir2.1}$ son los encargados de mantener la corriente de potasio (I_K) en múltiples células para mantener estable el potencial de reposo.
- La presencia de canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN por sus siglas en inglés); los cuales son un grupo de canales de sodio y potasio que se activan durante la hiperpolarización, la corriente producida es comúnmente conocida como “funny” (I_f). Las isoformas predominantes a nivel del NS humano son HCN1 y HCN4 siendo estos ausentes en aurículas.
- Corrientes de Calcio: Están dadas por la presencia de canales de Calcio tipo $Ca_v1.3$ y constituyen corrientes tipo L (*Long-Lasting* o Duradero) ($I_{Ca,L}$) y canales tipo $Ca_v3.1$ y $Ca_v3.2$ tipo T (*Transient* o Transitorio) ($I_{Ca,T}$)
- Canales de Sodio: muy abundantes en las células de trabajo está representada por canales $Na_v1.5$ y son los responsables del rápido aumento de potencial en la

despolarización al producir una gran corriente de sodio hacia el interior de la célula (I_{Na}) (10).

- Liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, aunque controversial se ha demostrado que las células del NS liberan durante la fase tardía del potencial calcio desde el retículo, el cual posteriormente a través de un intercambiador electrogénico es usado para permitir la entrada de sodio ($3 Na^+$ por $1 Ca^{++}$).

Los elementos moleculares asociados al proceso de despolarización cardiaca se encuentran en la Figura 1.3.

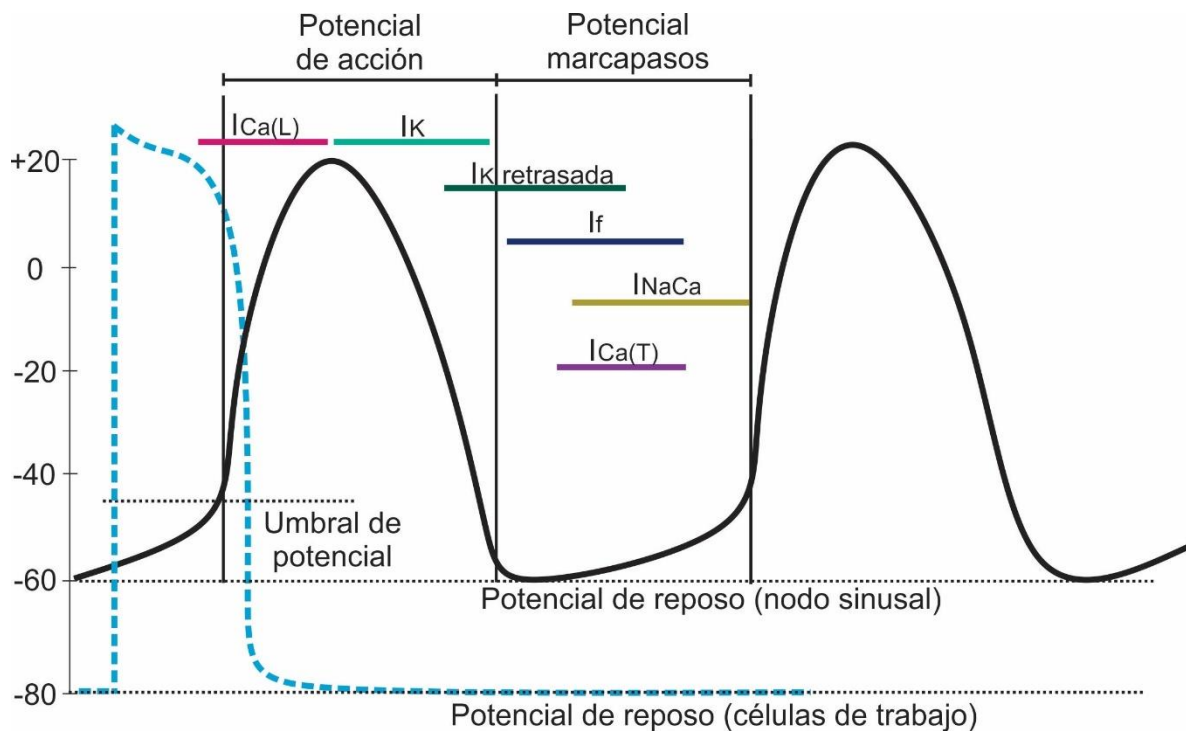


Figura 1.3. Bases moleculares del sistema marcapasos y papel de las corrientes iónicas

CONTROL AUTONÓMICO DEL NODO SINUSAL

Ya que las células del NS tienen una actividad marcapasos autónoma, en ausencia de regulación hormonal o neural estas células se despolarizarían alrededor de 100 veces por minuto, sin embargo con el objetivo de garantizar una adecuada entrega de nutrientes y oxígeno en un sistema de constantes variaciones la función del NS es continuamente regulada por el sistema nervioso autónomo además de hormonas y otros factores (11).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Se denomina de esta forma porque su actividad no se encuentra mediada por la voluntad (corteza cerebral), sino por áreas de control autónomo ubicadas en el cordón espinal, el tronco cerebral y el hipotálamo; una de las funciones fundamentales es el control de la frecuencia cardíaca. El sistema nervioso autónomo (SNA) está compuesto por dos subsistemas que interactúan entre sí, estos son: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), los cuales tienen una función antagónica a nivel cardíaco (8).

Desde el punto de vista anatómico tanto la vía simpática como la parasimpática están compuestas por cadenas de dos neuronas que hacen sinapsis a nivel de un ganglio nervioso, el neurotransmisor que se encuentra entre la neurona previa al ganglio (preganglionar) y la que se encuentra posterior al ganglio (pos ganglionar) es la acetilcolina y ejerce su acción a través de receptores de tipo nicotínico. Histoanatómicamente las neuronas preganglionares del sistema simpático son cortas y las posganglionares son largas, situación que es inversa a nivel del sistema nervioso parasimpático (12).

Los nervios simpáticos preganglionares que inervan al corazón se encuentran a nivel del cordón espinal entre (T1-T4), viajan una corta distancia para formar los ganglios paravertebrales de donde forman nervios que se dirigen hacia el corazón. La neurona posganglionar utiliza noradrenalina como neurotransmisor y la gran mayoría de los receptores a nivel de los cardiomiocitos son de tipo β_1 , con una pequeña cantidad de

receptores β_2 y α_1 . A nivel cardiaco el sistema nervioso simpático tiene un efecto sobre los cardiomiocitos de trabajo que se traduce en una contracción muscular más energética (efecto inotrópico), en un aumento en la velocidad de conducción a nivel de las células del NAV, (efecto dromotrópico) y en una mayor tasa de despolarización en las células del NS (efecto cronotrópico) (13).

A nivel parasimpático el nervio Vago (X par craneal o nervio neumogástrico) se encarga de las respuestas cardiacas, este nervio posee una neurona preganglionar larga y una neurona posganglionar corta, el neurotransmisor de la sinapsis es acetilcolina donde se une a receptores muscarínicos tipo M_2 , estos se encuentran de manera abundante en el NS donde tienen un efecto cronotrópico negativo y en el NAV donde el efecto es dromotrópico negativo, se ha descrito presencia de receptores M_2 en cardiomiocitos de trabajo especialmente auriculares pero la respuesta colinérgica en estos está sujeta a controversia y al parecer es mínima (13).

RESPUESTA MOLECULAR A LA ACTIVACIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA

Tanto los receptores β_1 como los receptores M_2 pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G, estos receptores están constituidos por una región extracelular, responsable de la unión al ligando, siete hélices transmembranales que actúan como traductoras de la información y una región intracelular que cambia conformacionalmente para unirse a proteínas citoplasmáticas (14).

A nivel intracelular estos receptores se encuentran unidos a una proteína trimérica formada por las unidades α , β y γ , cuando la noradrenalina y la acetilcolina se unen cada una a su receptor, se produce un cambio conformacional que en presencia de energía en forma de Guanidin trifosfato (GTP) disocia las unidades β/γ de la α , actuando cada una de estas como ligando para nuevas proteínas intracelulares. El principal ligando para la subunidad α de la proteína G en respuesta a noradrenalina y acetilcolina lo constituye la adenilato ciclasa (AC), una enzima que cataliza la conversión de ATP en adenosin monofosfato cíclico (cAMP), sin embargo, la diferencia fundamental entre la activación simpática y la parasimpática es que la primera promueve la activación de la AC gracias a

que la subunidad α es excitatoria (Proteína Gs) y la segunda inhibe la acción de la AC al ser la subunidad α de tipo inhibitoria (Proteína Gi) (15;16). Figura 1.4.

En la activación parasimpática se ha encontrado que adicional al efecto de la subunidad α , las subunidades β/γ juegan un papel importante en proteínas rectificadoras de canales de potasio acopladas a proteínas G (GIRK) (17).

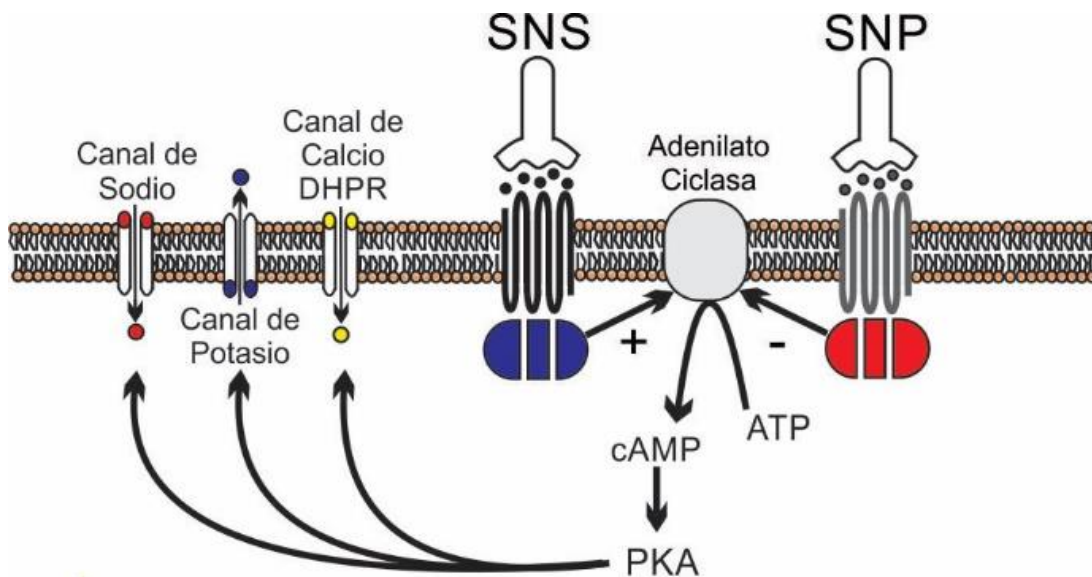


Figura 1.4. Mecanismos moleculares de estimulación adrenérgica y colinérgica muscarínica

EFEECTO DEL SIMPÁTICO Y EL PARASIMPÁTICO SOBRE LOS CARDIOMIOCITOS

A nivel de los cardiomiocitos marcapasos, el incremento del cAMP, lleva a la activación de un gran número de proteínas intracelulares como la proteína Kinasa A (PKA), la cual a su vez, se encarga de fosforilar otras proteínas como Canales de calcio $Ca_v1.3$ y canales tipo HCN para corrientes tipo $I_{Ca,L}$ y I_f , de esta forma la activación simpática permite a las células del NS una entrada masiva de calcio y sodio con lo que aumenta la velocidad de despolarización, de otra parte, la respuesta parasimpática reduce el cAMP, con lo que se produce una menor apertura de canales $Ca_v1.3$ y HCN y por lo tanto una despolarización más lenta (18).

En cardiomiocitos de trabajo la PKA fosforila el RyR para aumentar su apertura y la mayor liberación de calcio hacia el citoplasma, esta mayor cantidad de calcio facilita la interacción entre un mayor número de puentes cruzados de actina y miosina con lo que se genera una contracción más fuerte, este fenómeno es observable en aurículas, pero es más intenso en ventrículos y se conoce con el nombre de efecto inotrópico positivo. Dado que prácticamente no hay receptores de acetilcolina a nivel de cardiomiocitos de trabajo, no se considera que exista efecto inotrópico negativo por parte del sistema nervioso parasimpático (13).

En cardiomiocitos de conducción como los del NAV, no es muy claro porque la estimulación adrenérgica aumenta la velocidad de conducción (efecto dromotrópico positivo), se presume que por acción de la PKA sobre canales CaV1.3 produciendo la apertura de estos, de la misma forma que en los cardiomiocitos marcapasos la activación parasimpática al reducir el cAMP genera un efecto dromotrópico negativo, estos fenómenos son observables a través de variaciones en el intervalo PR del electrocardiograma (13).

En los cardiomiocitos en general se tiene otro efecto mediante el cual el aumento de la PKA fosforila el fosfolamban que actúa como regulador de la SERCA, para facilitar la captación de calcio durante la fase de relajación, esto hace que esta fase sea más rápida, fenómeno que se conoce con el nombre de lusitropismo positivo. La reducción del lusitropismo no se vincula habitualmente a la actividad parasimpática sino a una disminución del efecto simpático, encontrándose discrepancias en la literatura. Sin embargo si es posible observar dicho efecto en la disminución electrocardiográfica del intervalo QT (13). El resumen de las propiedades de los cardiomiocitos se encuentra en la Tabla 1.1.

DIFERENCIAS FUNCIONALES ENTRE LA ACCIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA

La evidencia ha demostrado que los cambios del SNP son mucho más rápidos que los que se dan en el SNS. En situaciones de estrés el SNS responde de una manera muy rápida y en condiciones fisiológicas rápidamente el SNP ejerce control, al parecer si no existiera dicha

regulación en respuesta al estrés la frecuencia podría elevarse tanto que llevaría a desarrollo de arritmias como la fibrilación ventricular.

Tabla 1.1. Resumen del efecto de la actividad simpática y parasimpática sobre las células cardiacas.

	Sistema nervioso simpático	Sistema nervioso parasimpático
Cardiomiocitos marcapasos	<p>↑cAMP - ↑PKA</p> <p>↑ apertura de Canales CaV1.3 y HCN</p> <p>Despolarización más rápida</p> <p>Cronotropismo positivo</p>	<p>↓cAMP - ↓PKA</p> <p>↓ apertura de Canales CaV1.3 y HCN</p> <p>Despolarización más lenta</p> <p>Cronotropismo negativo</p>
Cardiomiocitos de trabajo	<p>↑cAMP - ↑PKA</p> <p>Acción sobre RyR</p> <p>↑Ca⁺⁺</p> <p>↑ en la fuerza de contracción</p> <p>Inotropismo positivo</p>	<p>No existe o es mínimo</p>
Cardiomiocitos de conducción	<p>↑cAMP - ↑PKA</p> <p>Mayor apertura de Canales CaV1.3</p> <p>Mayor velocidad de conducción</p> <p>Dromotropismo positivo</p>	<p>↓cAMP - ↓PKA</p> <p>Menor apertura de Canales CaV1.3</p> <p>Menor velocidad de conducción</p> <p>Dromotropismo negativo</p>
Todos los cardiomiocitos	<p>↑cAMP - ↑PKA</p> <p>↑ fosforilación fosfolamban</p> <p>Lusitropismo positivo</p>	<p>El efecto parece existir pero no se ha logrado determinar en todos los cardiomiocitos</p>

Desde el punto de vista histológico las fibras del SNP que inervan los nodos tienen sinapsis más profundas que las del SNS que son más superficiales, gracias a esto, lesiones cardiacas como procesos isquémicos o cardiomiopatías tienen más impacto sobre el SNP, esto significa que ante la inminencia de lesión es la porción parasimpática la primera en responder (19).

Desde el punto de vista molecular hay dos grandes diferencias que se relacionan con la velocidad de respuesta y el tiempo de la misma entre el SNP y el SNS. La respuesta simpática requiere la unión del neurotransmisor a su receptor, la activación de la AC, la formación del segundo mensajero (cAMP) y la fosforilación de proteínas adicionales para generar su efecto, especialmente PKA. Sin embargo, el SNP solo requiere la unión a su receptor y la inhibición de la AC, lo cual hace que el tiempo de respuesta sea mucho menor, véase Figura 1.4.

De otra parte, el tiempo que dura la unión del neurotransmisor con su receptor es muy corto en el caso de acetilcolina, ya que esta es inactivada en aproximadamente un milisegundo por la acetilcolinesterasa, haciendo de esta forma que la respuesta del SNP termine muy rápido y de forma abrupta, esto a diferencia de la respuesta del SNS que disminuye muy lentamente por el menor tiempo de recaptación de la noradrenalina en la terminal nerviosa de la neurona presináptica (12).

SISTEMAS HORMONALES

Además del SNA, existen otros mecanismos que influyen en respuestas en torno de las propiedades de los cardiomiocitos. Las células cromafin de la médula suprarrenal liberan adrenalina (80%) y noradrenalina (20%) durante un estímulo de origen simpático, a bajas concentraciones la adrenalina tiene la capacidad de estimular receptores α_1 , α_2 y β_2 , mientras que a altas concentraciones actúa sobre β_1 , más prevalentes en el corazón (11).

La Tiroxina (T4), una hormona producida por las células foliculares de la glándula tiroides tiene un efecto directo sobre la síntesis de proteínas específicas, haciendo que a nivel del corazón se incremente el número de receptores β_1 adrenérgicos, produciendo un efecto

cronotrópico e inotrópico positivo, el efecto es tal que la probabilidad de que se desarrollen arritmias como la fibrilación auricular es mayor en pacientes hipertiroides (20).

En la mujer, los estrógenos producidos en la célula granulosa de la corteza del ovario reducen al parecer la expresión de canales de calcio tipo L ($Ca_v1.3$), fenómeno que modularía la excitabilidad y la contractilidad cardiaca (21). En el hombre la testosterona producida por las células de Leydig del testículo tiene efecto sobre los cardiomiocitos ventriculares al incrementar canales L tipo $Ca_v1.2$ (22).

Otras hormonas vinculadas de forma directa con la posible modulación de la respuesta cronotrópica o inotrópica del corazón son el óxido nítrico (NO), la angiotensina II, la angiotensina (1-7), y el péptido natriurético tipo C, estos en conjunto producen pequeñas variaciones de la concentración especialmente de canales tipo L de calcio (23).

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El término: variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), hace referencia al análisis de las oscilaciones consecutivas de tiempo experimentadas entre los intervalos RR del electrocardiograma, estas variaciones obedecen a la respuesta del corazón a estímulos mecánicos, nerviosos o químicos.

En los últimos años la investigación asociada a la VFC ha ido en aumento, esto especialmente por el resultado de múltiples estudios que han demostrado que existe relación entre las Enfermedades Crónicas no Trasmisibles (ECNT) y alteraciones del sistema nervioso autónomo, caracterizadas por la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y un predominio de la actividad del SNS (24).

El pulso descrito en la antigua Grecia, ha sido objeto constante de estudio, existiendo múltiples descripciones de las variaciones, cambios y adaptaciones que se presentan en condiciones patológicas y no patológicas. Sin embargo, el estudio de la VFC inició con el desarrollo del electrocardiograma (ECG) y la posibilidad de evaluar latido a latido los

cambios del ritmo cardiaco, de esta forma a principios de los años 60 se desarrollaron los primeros estudios de relación entre la variación de los intervalos y la enfermedad (25).

Las variaciones de la frecuencia cardiaca se asocian en gran medida a las variaciones de la presión arterial (PA), ya que desde el punto de vista fisiológico las rápidas variaciones de la FC tienen como función ajustar la perfusión sanguínea de los diferentes órganos, efecto que se logra cuando se modifica el gasto cardiaco (Q) o la resistencia vascular periférica (RVP), a su vez el Q es el resultado de la multiplicación de la FC por el volumen latido (VL).
Ec. 1.1 y Ec 1.2.

$$Q = FC \times VL \quad \text{Ec. 1.1}$$

$$PA = RVP \times Q \quad \text{Ec. 1.2}$$

REFLEJOS CARDIOVASCULARES

En el cuerpo humano los reflejos cardiovasculares al igual que todos los reflejos, están organizados como un circuito cerrado, donde existe un sensor dado por receptores, una vía que en este caso se llama aferente, un sistema integrador dado por el sistema nervioso central (cordón espinal, tronco cerebral o hipotálamo), una vía eferente y un conjunto de órganos efectores que en este caso corresponden al corazón y los vasos sanguíneos. Son dos básicamente los reflejos cardiovasculares que permiten la modificación de la FC y la PA.

REFLEJO BARORRECEPTOR

Los barorreceptores se encuentran ubicados en el arco aórtico y el seno carotideo especialmente, aunque se han descrito barorreceptores en los pulmones y el corazón mismo. Estos se encargan de censar los cambios en la presión arterial, enviando esta información a través de los nervios craneales IX y X, la información se integra en el núcleo del tracto solitario (NTS) e influencia respuestas sobre el núcleo ambiguo (NA) y dorsal del vago que posteriormente llevarán información parasimpática al corazón y sobre la médula

ventrolateral caudal (MVLC), que reduce de ser necesario la inhibición sobre medula ventrolateral rostral (MVLr) para generar las respuestas simpáticas (26;27). Figura 1.5.

Otros barorreceptores se ubican en la vena cava y en las venas pulmonares, para censar la caída de la presión arterial, con lo cual se estimula el sistema renina angiotensina aldosterona y la liberación de arginina vasopresina. El último de los mecanorreceptores descritos está presente en la aurícula, el estímulo es la distensión de la aurícula con el llenado sanguíneo, este produce aumento de la frecuencia cardiaca por activación simpática (reflejo de Bainbridge) (28).

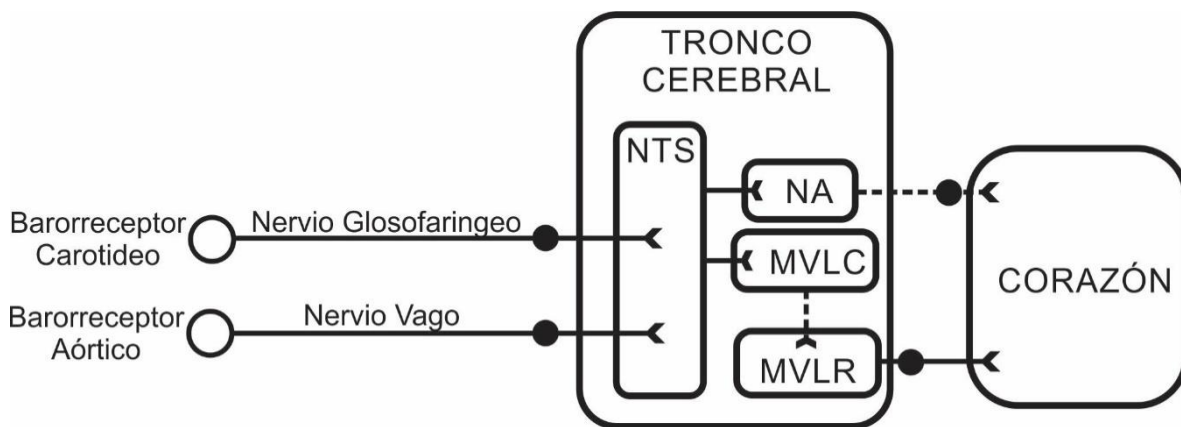


Figura 1.5. Origen, integración y respuesta de los reflejos cardiovasculares

La relación entre la FC y la PA son la manifestación de la respuesta barorrefleja, de esta forma la combinación de la medición de la VFC y la variabilidad de la presión arterial (VPA), sirven para cuantificar la sensibilidad del barorreflejo (29).

REFLEJO QUIMIORRECEPTOR

Los quimiorreceptores están ubicados en los cuerpos carotídeos y la aorta, y son los encargados de censar la concentración de oxígeno, dióxido de carbono (CO₂) e hidrogeniones en la sangre (pH), al igual que los barorreceptores la información aferente se integra en el NTS desde donde envía información a los centros de control respiratorio y al RVLM, de esta manera, ante el incremento del CO₂, la reducción de la presión de

oxígeno y la caída del pH, se produce un incremento de la FC y un mayor intercambio de oxígeno (30). Adicional a estos hay quimiorreceptores centrales en la superficie RVLM y en el sistema nervioso central para evaluar los valores de pH y CO₂, que contribuyen a la respuesta autonómica (31).

ORIGEN MECÁNICO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El sistema respiratorio tiene un efecto directo sobre la VFC, esto es observable en lo que se conoce como arritmia sinusal respiratoria (ASR), esto significa, que durante la inspiración la FC aumenta y durante la espiración la FC disminuye. La razón de esto es que durante la inspiración la presión intratorácica se reduce llevando a un aumento del volumen ventricular del lado derecho del corazón por aumento del retorno venoso, como resultado los receptores de presión de la aurícula derecha inhiben la actividad vagal con su consecuente aumento de la FC. Durante la espiración sucede lo contrario y el menor retorno venoso y por ende el menor llenado auricular llevan a una reducción de la FC (32).

El estiramiento muscular o la contracción muscular esquelética: estos estímulos al parecer al parecer actúan por la acción de mecanorreceptores musculares que envían información hacia los centros de control de la frecuencia cardiaca a nivel hipotalámico, probablemente reduciendo el tono parasimpático (33). Aunque de manera indirecta, se entiende que la contracción muscular también facilita el retorno venoso, este mecanismo llamado la “bomba muscular” produce cambios a nivel del flujo sanguíneo que llega a la aurícula y por lo tanto cambios en la VFC.

CONTROL CENTRAL DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La regulación de la función autonómica ocurre especialmente a nivel del hipotálamo, donde se integra información de múltiples áreas del cerebro: corteza insular, corteza anterior del cíngulo, amígdala entre otras. El hipotálamo cuenta con una organización funcional que lo divide en núcleos (conjuntos celulares con funciones similares), de los cuales el núcleo paraventricular (PVN), el dorso medial (DMH) y el área hipotalámica lateral (HLA) son los principales responsables de respuestas autónomas, ya que se

encargan de la liberación de hormonas y de generar proyecciones hacia los núcleos autonómicos: núcleo del tracto solitario (NTS) y la médula rostral ventrolateral (MVLr), esta última responsable de la regulación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (34).

De forma reciente se han descrito nuevos mecanismos de control de la frecuencia cardíaca, analizados a través de VFC que relacionan áreas como: la corteza del cíngulo, la ínsula, el hipotálamo parietal, la amígdala y la corteza somatosensorial (35), especialmente la corteza frontal derecha (36). Por ejemplo, desde la corteza prefrontal se proyectan neuronas inhibitorias (GABAérgicas) hacia el núcleo central de la amígdala lo que se asocia al desarrollo de emociones (37), y desde la amígdala se proyectan: fibras hacia la médula ventrolateral rostral donde se reduce la inhibición y en menor proporción se proyectan fibras en el área simpato-exitatoria, y de otra parte se proyectan fibras inhibitorias hacia el núcleo del tracto solitario con una reducción de la actividad parasimpática (38).

INFLAMACIÓN

La inflamación es considerada una respuesta protectora de los tejidos ante una noxa o daño, en un principio su objetivo es la protección del cuerpo a través de la activación del sistema inmune, fenómeno denominado inflamación aguda, sin embargo cuando dicha activación se prolonga, constituye un estado patológico en el cual, los agentes inflamatorios alteran la homeóstasis induciendo efectos nocivos. Muchas enfermedades crónicas exhiben un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se asocia a complicaciones y mal pronóstico (39;40).

El grado de inflamación puede ser evaluado a través de diferentes sustancias producidas especialmente por el sistema inmune y dentro de los marcadores inflamatorios más estudiados se encuentran:

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF ALFA)

El TNF α es un miembro de la familia de péptidos de crecimiento producido por diferentes grupos celulares como macrófagos, monocitos y células T (41). Sin embargo, el tejido

adiposo es considerado en la actualidad el principal productor de TNF α , razón por la cual se encuentran valores elevados de esta citoquina en la obesidad (42;42), aunque se ha logrado demostrar que los macrófagos activos (M1) que acompañan el tejido adiposo visceral, también son responsables en gran medida de la producción de TNF α (43).

La respuesta biológica al TNF α , está mediada por dos tipo de receptor, TNFR1 (p55 o CD120a) y TNFR2 (p75 o CD120b), los cuales se expresan ampliamente a nivel celular (41), ambos receptores difieren significativamente en la afinidad por el TNF α y en la señalización intracelular, donde al parecer el efecto inflamatorio está asociado a la presencia de TNFR1 (44), mientras que el TNFR2, del cual menos se conoce, tiene un efecto protector (45). Para el TNF α también se han descrito receptores solubles denominados (sTNFR1 y sTNFR2), los cuales se producen por escisión del receptor de membrana, estos antagonizan los efectos del TNF α , y se han propuesto para el seguimiento de procesos inflamatorios (46).

El TNF α , ha surgido como un importante promotor de lesiones ateroscleróticas, al facilitar la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la activación de complejos inflamatorios intracelulares (47), haciendo que en la célula endotelial se produzca menos óxido nítrico (NO) e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) entre otras (48), Figura 1.6.

INTERLEUCINA 6 (IL-6)

La IL-6 pertenece a una gran familia de citoquinas es producida por diferentes células donde se destacan: células del sistema inmune, tejido adiposo y músculo esquelético (49). Para la IL-6, se han descrito dos modelos de receptor celular, uno asociado a membrana (IL-6R o CD126) que junto a gp130 (CD130) lleva a una señalización celular denominada “clásica”. En las células que no expresan IL-6R la respuesta está mediada por receptores solubles (sIL6R), no asociados a membrana, cuya vía se ha denominado “trans”; se ha propuesto a la vía clásica como encargada de la respuesta antiinflamatoria y la vía trans como la vía proinflamatoria (50). El correceptor gp130, ampliamente se ha identificado en

la membrana de casi todas las células, relacionando su presencia con procesos patológicos (51).

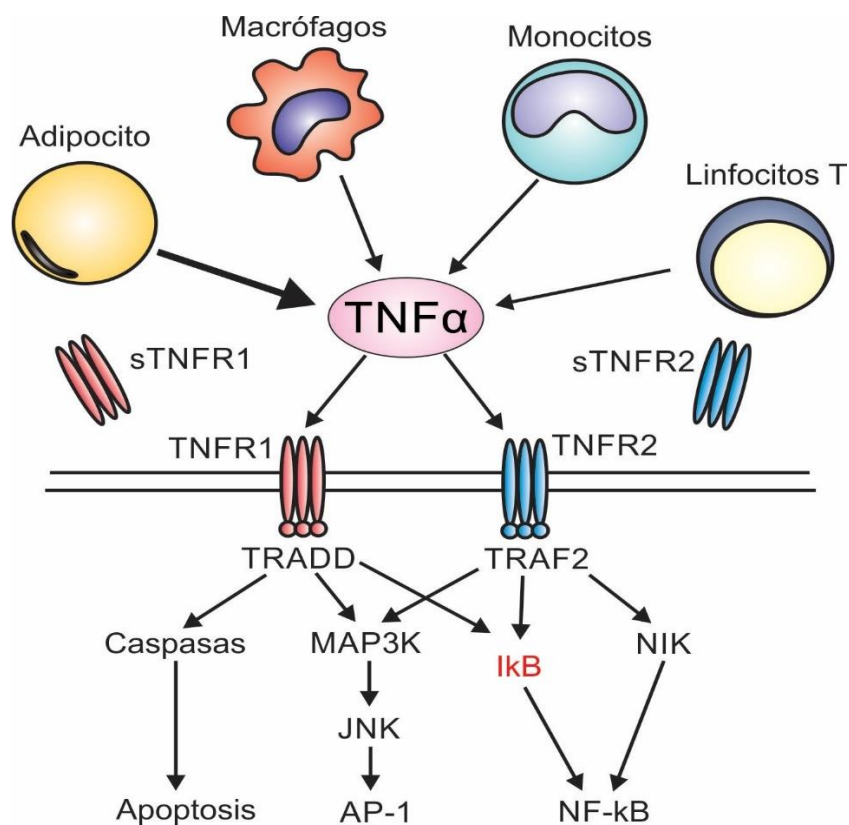


Figura 1.6. Esquema representativo de la producción de TNF α y sus receptores de membrana (TNFR1/2) y solubles (sTNFR1/2), TRADD = Dominio de la muerte asociado al receptor de TNF, MAP3K, Proteína activadora de la mitosis kinasa kinasa kinasa, TRAF2 = Receptor asociado al TNF, I κ B Kinasa Inhibitoria de NF- κ B, NF- κ B = Factor nuclear kappa potenciador de las células B activas, JNK = Kinasa N terminal c-Jun, AP-1 = Proteína activadora 1.

La IL-6 ha sido considerada durante mucho tiempo un marcador de inflamación, aunque en la actualidad, en razón de que su producción está asociada al ejercicio, ha empezado a pensarse en ella como un sustancia antiinflamatoria, reguladora de la respuesta inflamatoria aguda y con posibles efectos antagónicos con el TNF α (52). La IL-6 también está muy relacionada con la sobrecarga muscular mediando respuestas como la hipertrofia o la reparación celular y tiene efectos sobre el metabolismo al influir en la

lipólisis en el tejido adiposo, la glucogenolisis en el hígado y la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético, entre otras (53). Figura 1.7.

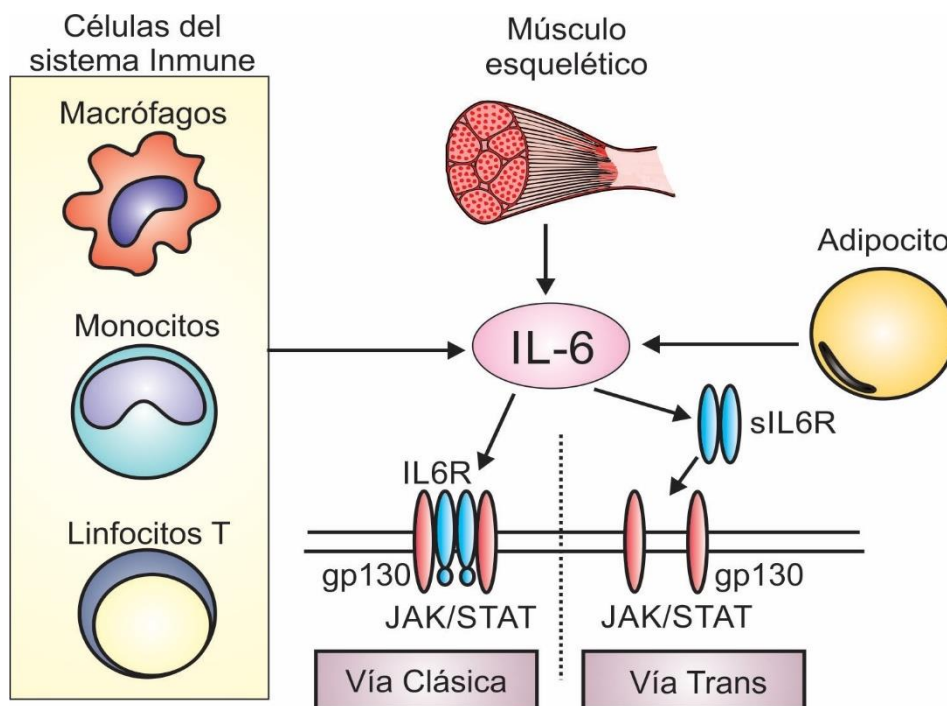


Figura 1.7. Esquema representativo de la producción y acción de la IL-6, IL6R = Receptor de IL-6, sIL6R = Receptor soluble de IL-6, JAK = Janus Kinasa, STAT = Señal trasductor de la activación de la transcripción.

ADIPONECTINA

Es una citoquina producida por el tejido adiposo que recientemente se ha encontrado en el músculo esquelético con propiedades anti-ateroescleróticas y anti-diabéticas. La adiponectina se encuentra reducida en enfermedades como la obesidad y la diabetes. En los últimos 20 años una gran cantidad de información se ha publicado, ayudando a entender la importancia que la adiponectina tiene en procesos inflamatorios (54), aun así, es necesario ser cuidadoso a la hora de interpretar su concentración plasmática, ya que en condiciones patológicas como la falla cardíaca la adiponectina puede aumentar sin que exista consenso del porqué en esta condición (55).

La adiponectina tiene dos tipos de receptores (AdipoR1 y AdipoR2), cuya acción intracelular se relaciona al aumento de 5' Protein Kinasa activada por AMP (AMPK), el cual es un importante sensor de energía a nivel de células como el músculo esquelético (56). En relación al ejercicio físico, los resultados de varios estudios han demostrado un aumento de la concentración de adiponectina tras el ejercicio, la cual se sostiene con su práctica regular (57).

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y OTROS MARCADORES INFLAMATORIOS

La PCR es producida en el hígado como respuesta a estímulos inflamatorios, infecciosos o de daño tisular, hace parte de la familia de reactantes de fase aguda que se sintetizan como respuesta a citoquinas producidas por el sistema inmune (58). Otras moléculas identificadas dentro del proceso inflamatorio son las proteínas de adhesión leucocitaria (VCAM-1 e ICAM-1), las cuales facilitan el paso de leucocitos al espacio intersticial y marcadores de disfunción plaquetaria como el inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI-1) y el fibrinógeno, entre otros (59).

La respuesta de la PCR ha sido ampliamente estudiada como marcador de múltiples enfermedades crónicas, como lo han demostrado múltiples estudios, incluyendo la enfermedad cardiovascular (60), diabetes (61) y obesidad (62), lo que vincula una vez más estas enfermedades con el sistema inmune.

En el caso del deporte y la inflamación pos entrenamiento la PCR ha sido pobremente estudiada pero podría ser un candidato para la evaluación del rendimiento (63).

COMPOSICIÓN CORPORAL E INFLAMACIÓN

El estudio de la composición corporal (CC) aplicado a la fisiología no es una práctica muy antigua, los primeros estudios se publicaron hace un poco más de 70 años, sin embargo, es una ciencia en la que se han desarrollado múltiples métodos, algunos directos como la resonancia magnética o la bioimpedancia y otros indirectos como la antropometría, cada uno con su ventajas y desventajas (64).

La mayoría de los estudios de CC consideran que el cuerpo humano se divide en compartimentos, de los cuales se destacan el muscular y el adiposo por su amplio aporte al peso corporal y sus antagónicas características metabólicas.

TEJIDO ADIPOSO

Considerado durante mucho tiempo como un órgano o tejido, cuya función primordial era el almacenamiento de la energía en forma de triglicéridos, ahora es visto como un órgano endocrino, productor de hormonas denominadas adipokinas, cuya característica fundamental, es que la gran mayoría de ellas tiene un efecto deletéreo para la salud (65). A pesar de que se han descrito un alto número de adipokinas, las más estudiadas han sido: la leptina, que entre otras, favorece las lesiones endoteliales afectando el sistema cardiovascular (66) y el TNF α , que en conjunto con la IL-6 son potentes agentes inflamatorios que alteran la regulación metabólica energética e incrementan el riesgo de desarrollar y complicar múltiples enfermedades (67).

MÚSCULO ESQUELÉTICO

De la misma forma que el tejido adiposo, En la última década el músculo esquelético ha dejado de ser visto como el órgano encargado del movimiento, para ser entendido como un importante productor de hormonas (miokinas) (68;69), hasta el momento se habla de cerca de 86 miokinas completamente reconocidas, que son producidas como resultado de la contracción muscular (70), algunas de estas han sido ampliamente estudiadas por su papel como reguladores metabólicos, al facilitar la utilización de ácidos grasos y carbohidratos como fuente de energía, entre las miokinas están: la IL-6, con un posible papel antiinflamatorio adicional (52), el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), que también participa en la neurogénesis del sistema nervioso central (71) o la Irisina, que además se asocia a procesos adaptativos como la hipertrofia muscular o la conversión de grasa blanca a grasa beige (72).

RELACIÓN ENTRE CITOQUINAS INFLAMATORIAS Y SISTEMA AUTÓNOMO

Diferentes estudios han demostrado una correlación inversa entre la concentración de TNF α y disminución en la VFC (73), la experimentación en ratas ha demostrado que la presencia de citoquinas inflamatorias llevan a un aumento de neurotransmisores excitatorios (glutamato y norepinefrina) y una disminución de inhibitorios ácido gama amino butírico (GABA) y óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) a nivel del PVN (74). Las sustancias inflamatorias parecen alcanzar el PVN a través del órgano subfornical donde se ha encontrado una alta concentración de TNFR1 (75). Gracias a que el PVN en el hipotálamo presenta proyecciones excitatorias sobre la RVLM la actividad simpática aumenta (26), la evidencia también sugiere una menor activación del NTS, responsable de la respuesta parasimpática (34).

De otra parte, también se ha encontrado que la adiponectina tiene acción sobre el PVN, produciendo excitación sobre neuronas liberadoras de Hormona liberadora de Corticotropina y probablemente induciendo a una mayor actividad del sistema nervioso simpático (76). Al igual que se ha descrito la presencia de receptores de TNF α en el cuerpo carotideo, donde se presume genera una mayor excitabilidad, representando así otro posible mecanismo de relación entre el sistema inmune y el SNA (77).

INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN LA RESPUESTA INMUNE

Recientemente se ha empezado a resaltar el papel que el sistema nervioso autónomo tiene sobre la actividad inmune, encontrándose que el comportamiento de células como granulocitos, células Natural Killer (NK), células presentadoras de antígeno y el sistema monocito macrófago entre otras, es favorecido por la acción simpática tras la presencia de catecolaminas como la adrenalina (78;79), esta acción está mediada en especial por receptores α 1 adrenérgicos y lleva a una mayor expresión de receptores tipo toll (TLR) y a una mayor síntesis y liberación de factores inflamatorios como TNF α (80).

De otra parte, también se ha propuesto que el sistema nervioso parasimpático tiene un efecto antiinflamatorio “Vía antiinflamatoria colinérgica” (81), cuya acción está mediada

por receptores nicotínicos $\alpha 7$ ($\alpha 7nAcFC$), los cuales se encuentran en ganglios simpáticos modulando su función, en macrófagos y células T (82), En el caso específico de los macrófagos la acción parasimpática inhibe la síntesis y liberación de TNF e IL-6 (83), por último, la evidencia sugiere que el tejido adiposo de los pacientes obesos expresa menor número de ($\alpha 7nAcFC$) lo que contribuiría a perpetuar el proceso inflamatorio (84). La relación teórica entre el sistema nervioso autónomo y cambios en el sistema inmune se encuentran en la Figura 1.8.

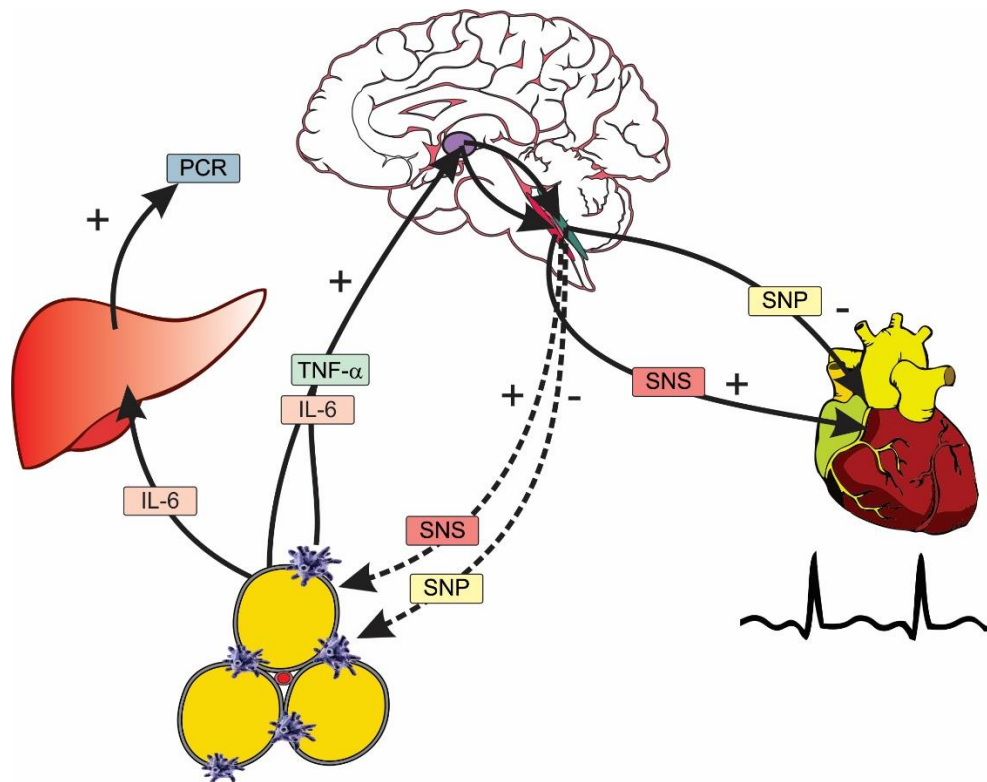


Figura 1.8. Resumen de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune, el signo (+) representa una mayor activación o liberación y el signo (-) una reducción de la activación o liberación

MODELADO MATEMÁTICO

Un modelo matemático es uno tipo de modelo científico que emplea fórmulas matemáticas para expresar relaciones de variables o parámetros. Estas técnicas de implementación de modelos se realizan para entender el comportamiento de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad. Las ecuaciones construidas en estos modelos están basadas en el conocimiento previo y compacto que se tiene del fenómeno en estudio, para finalmente ser expresadas en forma de funciones matemáticas (85).

Cuando se hace referencia a modelos matemáticos, necesariamente se debe hablar de sistemas de control y para incursionar en este concepto es necesario describir las fases que lo componen: preprocesamiento, procesamiento, análisis y posprocesamiento

PREPROCESAMIENTO

Las variables de entrada a un sistema pueden ser análogas o digitales, y ambas muestran un comportamiento dinámico en el tiempo, razón por la cual son denominadas series temporales (ST). A diferencia de los modelos estadísticos, estas variables utilizan otros métodos de análisis los cuales pueden ser resumidos en técnicas del dominio del tiempo y técnicas del dominio de la frecuencia. En el contexto biológico, los fenómenos que nos rodean pueden ser entendidos a través de sus señales. En el caso de los seres vivos, las señales se denominan biológicas y son producidas de forma independiente por cada sistema, pero mantienen relaciones entre sí; lo cual hace posible la construcción de ecuaciones matemáticas que integran sus respuestas, sean estas: lineales o no lineales, univariadas o multivariadas. Dichas señales son una fuente de información para la comprensión de los fenómenos que se dan mediante variaciones en el tiempo (86).

Con el objetivo de asegurarse que la información que entra al sistema sea la adecuada y se minimice el efecto de la falsa información “ruido”, se deben filtrar las ST adquiridas usando funciones predeterminadas conocidas como filtros; estos a su vez pueden ser clasificados en dos grandes grupos: filtros de respuesta impulsiva finita (FIR) y filtros de

respuesta impulsiva infinita (IIR), por ejemplo, en el caso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son comúnmente utilizados los filtros FIR (Butterworth) pasa baja que permiten el paso de frecuencias bajas y atenúan las altas. Esto en razón de que frecuencias por arriba de los 0,4 Hz en las ST de variabilidad de frecuencia cardiaca son consideradas como ruido (87;88). Adicionalmente y para mejorar la resolución temporal se pueden realizar interpolaciones lineares o no lineares así como extrapolaciones usando modelos autorregresivos media-móvil (89).

PROCESAMIENTO

En esta etapa del modelaje matemático se pretende obtener la función de transferencia que explique la relación existente entre las señales de entrada y la de salida. Para este punto se deben tener en cuenta dos estados del sistema: El primero es aquel en el cual se genera el disturbio (estado transitorio) y el segundo hace referencia al periodo de estacionariedad del sistema (estado estable). Para la determinación del momento en que el sistema cambia a estado estable, se utilizan técnicas de modelaje en sistemas de malla abierta y malla cerrada. Seguidamente el análisis debe ser hecho durante el estado estable; y posteriormente el sistema deberá ser analizado en el dominio del tiempo desde una perspectiva lineal. Para este fin técnicas de análisis para respuesta impulsiva y respuesta al escalón deben ser implementadas (90).

Para muchos modelos se debe abordar la perspectiva no lineal y para esto se deben implementar ecuaciones con orden mayor y se deben reducir los efectos de disturbios externos para finalmente proponer un sistema de control integral. A continuación, el sistema de control deberá ser analizado linealmente desde el dominio de la frecuencia. Para este tipo de análisis se utilizan herramientas como la transformada de Fourier, modelaje Autoregresivo (AR), transformada Wavelet y transformada Hilbert entre otras (91). Estas transformadas nos permiten obtener las componentes espectrales de las señales originales y de esta forma permiten establecer relaciones entre la salida del sistema y la entrada. Esta relación es lo que se conoce como función de transferencia y al final es la que se describe a través de un modelo matemático. En esta fase

representaciones gráficas de la respuesta en frecuencia son realizadas y métodos como Bode plot, Nichols Charts, Nyquist plots pueden ser utilizados. A continuación, en el dominio de la frecuencia la estabilidad del sistema debe ser probada, una vez más, métodos como: Root locus plot, Routh-Hurwitz y Nyquist pueden ser usados (92).

ANÁLISIS

Después del procesamiento la identificación del sistema de control debe ser realizada. Para tal fin suelen utilizarse métodos paramétricos y no paramétricos en el tiempo (por ejemplo: deconvolución numérica, mínimos cuadrados y función de correlación), e implementar técnicas de optimización con lo cual se establece si el sistema es de retroalimentación negativa, positiva o simplemente se comporta como un sistema de malla abierta (93).

Finalmente, se debe hacer un análisis no lineal del sistema y para tal fin, métodos como análisis plano-fase, estabilidad de puntos locales, Isoclines, redes neuronales artificiales y lógica neurodifusa suelen ser implementados. La anterior metodología permitirá entonces obtener una respuesta en frecuencia que a través de métodos como la transformada inversa de Fourier o el método de Winner-Kitchine nos lleva de nuevo al dominio del tiempo y así nos permite generar el modelo matemático que explica la salida con respecto a las entradas (90).

POS-PROCESAMIENTO

Esta etapa del modelaje matemático hace referencia a la prueba y validación del modelo con otras señales. Para tal motivo se recomienda implementar el modelo en un 70% de las señales de la muestra y luego probarlo en el restante 30%, determinando errores en la predicción y potencia del mismo. Para tal efecto se usan indicadores como sensibilidad y especificidad (85). Finalmente el modelo debe ser probado en la población general o en una muestra representativa de esta para que así se pueda afirmar que el mismo puede explicar el fenómeno en determinada población.

CONTRIBUCIÓN PERSONAL

...Por supuesto el cerebro es una máquina y un ordenador: todo lo que dice la neurología clásica es válido. Pero los procesos mentales, que constituyen nuestro ser y nuestra vida, no son sólo abstractos y mecánicos sino también personales...Y, como tales, no consisten sólo en clasificar y establecer categorías, entrañan también sentimientos y juicios continuos. Si no los hay, pasamos a ser como un ordenador.

El hombre que confundió a su mujer con un sombrero

Oliver Sacks

En la actualidad existe una creciente necesidad por entender al cuerpo humano como un sistema integrador, donde el estudio de órganos y sistemas no se debe hacer de manera aislada, sino por el contrario de forma interrelacionada. Adicionalmente, cuando los sistemas se analizan a través de algoritmos matemáticos, el resultado es mucho más fiable, al igual que la predicción de resultados, esto no significa la perfección del sistema, pero si la asociación de causalidad que se busca establecer entre las variables.

De esta forma, el trabajo se diseñó para aportar al conocimiento en ciencias básicas, al demostrar la relación que existe entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central en situaciones de estrés no patológico. Para llegar a este resultado, se realizó de manera secuencial.

1. Un análisis de los algoritmos matemáticos desarrollados para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de la actividad autonómica.
2. Un análisis de la relación existente entre la composición corporal y la respuesta autonómica en sujetos sanos en reposo.
3. Un análisis de la respuesta inflamatoria y de actividad autonómica posterior a una sesión de estrés fisiológico no patológico, dado por una sesión de ejercicio físico.
4. Un análisis del papel de la actividad de la corteza cerebral en las respuestas del sistema nervioso autónomo.
5. Con los resultados obtenidos se alimentó el modelo matemático que permite establecer la influencia de la inflamación evaluada a través de citoquinas inflamatorias en el sistema nervioso autónomo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El proceso inflamatorio asociado a estrés fisiológico o patológico guarda relación con una mayor actividad del sistema nervioso simpático y una reducción de la actividad del sistema nervioso parasimpático (evaluado como una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca). Esto es evidente durante los procesos de estrés asociados al entrenamiento de alta intensidad en deportistas (inflamación aguda) o ante la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (inflamación crónica), ya que la relación entre inflamación y VFC es siempre la misma.

2.1. ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

INTRODUCCIÓN

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) implica una serie de etapas que inician con la recolección de las señales y termina con hallar los parámetros fundamentales para comprender las respuestas del sistema nervioso autónomo que es el objetivo fundamental.

A lo largo del tiempo se han desarrollado múltiples estrategias de análisis para la evaluación de la VFC, los cuales han terminado con el desarrollo de diferentes software, sin embargo, la mayoría de estos se desarrolla como sistemas cerrados donde los códigos utilizados se desconocen, al igual que los parámetros a modificar en relación a filtros y métodos de análisis son limitados. La Tabla 2.1.1. presenta un resumen de los Software desarrollados hasta el momento.

OBJETIVO

Desarrollar un código de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en ambiente Matlab que reproduzca los resultados encontrados por el software Kubios HRV, University of Kuopio (94).

MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo metodológico utilizado reproduce los pasos señalados para la generación de un modelo matemático, los cuales fueron presentados en la primera parte del documento, en la parte final se incluye el pos-procesamiento mediante el cual se evaluaron los resultados del código en comparación con los resultados arrojados por Kubios en un mismo conjunto de señales.

El pos-procesamiento se evaluó mediante la correlación de las señales; coeficiente de correlación de Pearson, estableciendo la relación de acuerdo al valor de r (no existe correlación $r = 0,0 - 0,09$; débil $r = 0,1 - 0,49$; media $r = 0,5 - 0,74$, considerable $r = 0,75 -$

0,89; muy fuerte $r = 0,9 - 0,99$ y perfecto $r = 1$) (95). La correlación se consideró estadísticamente significativa con una $p < 0,05$ y altamente significativa con $p < 0,01$.

RECOLECCIÓN DE LA SEÑAL

Las señales de variabilidad de la frecuencia cardiaca se obtuvieron con un reloj POLAR referencia: RX800CX desarrollado por POLAR, Figura 2.1.1., el cual tiene una precisión Superior a $\pm 0,5$ segundos/día a 25 °C, en la función RR el reloj tiene una precisión de registro de 1 milisegundo por latido (106).



Figura 2.1.1. Imagen del reloj utilizado para la recolección de datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca, Imagen tomada de la página web <http://www.polar.com/co-es>

Los datos fueron recolectados a través de modo “grabación RR” que guarda un registro de tiempo entre latido y latido. Estos datos fueron descargados por vía infrarroja al computador utilizando el software Polar WebLink y almacenados en el computador con ayuda del software Polar ProTrainer 5™. Ambos programas fueron suministrados con el reloj Polar RS800CX. Los archivos se guardan automáticamente en una carpeta copia en forma de documentos de texto .txt, que se almacenan por fecha y hora y a la cual se accede a través de la ruta: Equipo/Disco local (C:)/Usuarios/Acceso Público/Polar ProTrainer. Esto permite el acceso a los archivos, los cuales pueden descargarse como archivos modificables y almacenables en Excel (.xls) o Matlab (.mat).

Tabla 2.1.1. Presentación de los diferentes programas desarrollados para el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

Nombre	Página Web	Plataforma	Ref
Kubios	http://kubios.uef.fi/ University of Eastern Finland	Matlab	(94)
gHRV	http://milegroup.github.io/ghrv/ MILEGroup Universidade de Vigo	Matlab	(96)
Lab View	http://www.ni.com/example/30832/en/ National Instruments Corp., Austin USA	Windows	(97)
RHRV	http://rhrv.r-forge.r-project.org/ Universidad de Vigo	R	(98)
ARTiiFACT	http://www.artifact.de/ Institute of Clinical Medicine – University of Oslo	Matlab	(99)
KARDIA	https://pandelisperakakis.wordpress.com/software/kardia/ University of Granada	Matlab	(100)
VARVI	http://milegroup.github.io/varvi/ MILEGroup Universidade de Vigo	mPlayer, PyBlueZ	(101)
aHRV	http://www.nevrokard.eu/index.html Bio-Impedance Thechnology inc. DATAQ Instruments Inc.eu/maini/hrv.html	Windows	(102)
POLYAN	Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS*	Matlab	(103)
HRV 2.0	http://www.adinstruments.com/research/application/heart-rate-variability-hrv AD Instruments	LabChart	(104)
HRV Software	https://www.biopac.com/?app-advanced-feature=heart-rate-variability BIOPAC Systems Inc, Santa Barbara, CA, USA	Software propio	(105)
Codesna	http://www.codesna.com/fr/ Codesna	Software propio	NR
HRVAS	https://sourceforge.net/projects/hrvas/ Tesis Doctoral	Matlab	NR
MindWare HRV 3.1	http://www.mindwaretech.com MindWare Technologies LTD.	Software propio	NR
HRV software	http://www.macalester.edu/~kaplan/hrv/doc Macalester Collegue	Matlab	NR
HRV CamNTech	https://www.camntech.com/products/actiheart/heart-rate-variability CamNTech UK	Software propio	NR
Polar HRV	http://support.polar.com/us-en/support/Heart Rate Variability HRV Polar – Kempele Finland	Software propio	NR

*No se encontró la página web. NR: No hay trabajos científicos que reporten el software.

Identificación de la señal: Los datos fueron recuperados como un archivo de Excel antes de ser exportados a Matlab (v.r2014a, Licenciado por la Universidad de La Sabana), donde se graficó el comportamiento de los RR, Figura 2.1.2. Allí se presenta una señal ejemplo con variaciones en el tiempo expresadas en milisegundos de un sujeto acostado en posición supino (clinostatismo), que posteriormente se pone de pie (ortostatismo), para este sujeto se tomaron un total de 840 datos, esta misma señal se utilizará como ejemplo a lo largo de todo el capítulo.

Para el análisis de las señales habitualmente se analizan de manera independiente los datos en posición supina y al ponerse de pie, ya que representan dos estímulos diferentes del sistema nervioso autónomo (107), la Figura 2.1.3. representa los datos sin procesar de la posición supino para el ejemplo.

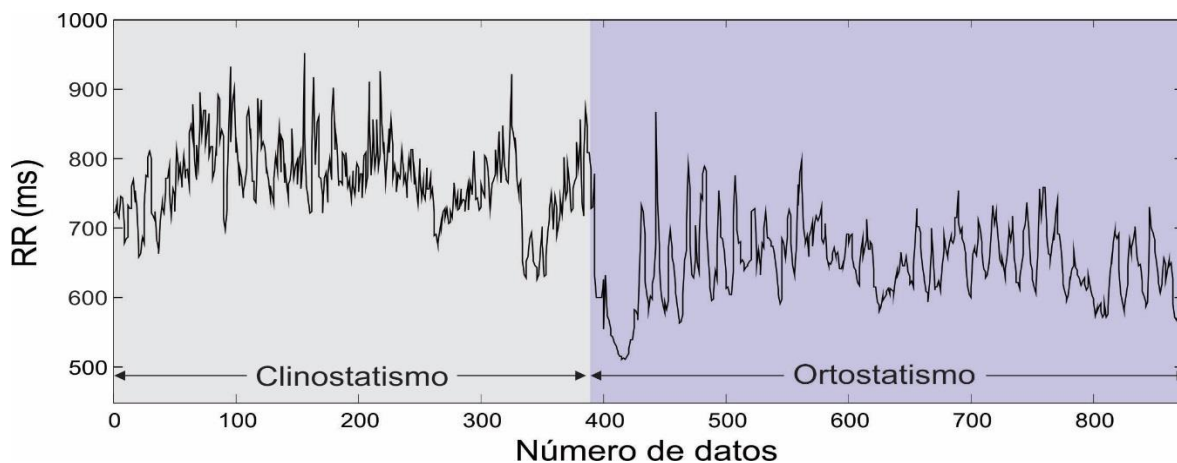


Figura 2.1.2. Representación gráfica de los cambios expresados en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (tacograma), tanto en posición supina (clinostatismo) como en posición de pie (ortostatismo).

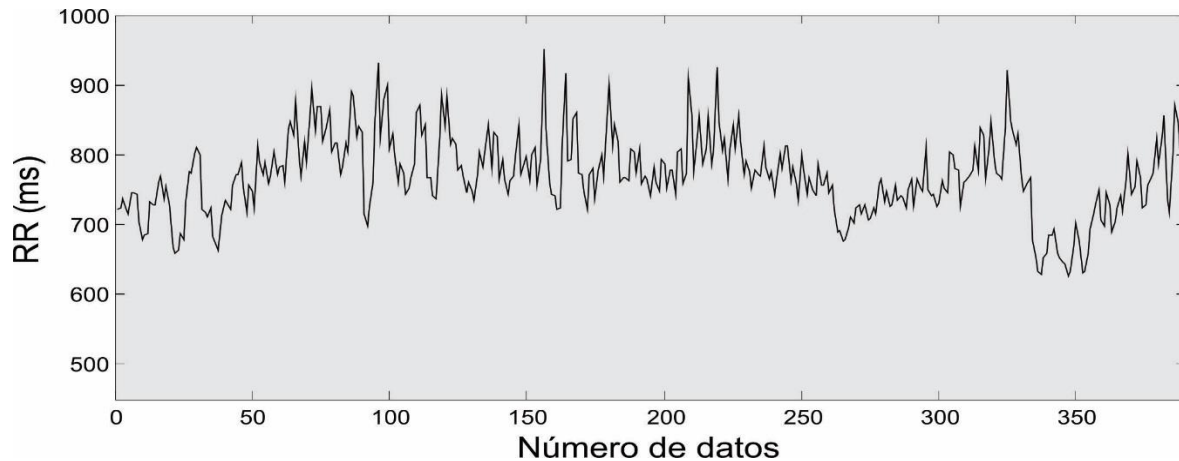


Figura 2.1.3. Tacograma de los datos sin procesar del paciente en posición supina, estos datos fueron recolectados durante 5 minutos y corresponden a 386 datos.

Retiro de artefactos: Luego de la adquisición de señales es necesario determinar la presencia o no de artefactos, estos suelen ser de tipo técnico, los cuales ocurren por la incapacidad del equipo para detectar señales, usualmente este tipo de artefactos pueden ser fácilmente detectados y se observan como grandes variaciones de la señal, las cuales deben ser retiradas (108), el criterio utilizado corresponde a señales que se alejaron más de 2,5 desviaciones estándar por fuera de la señal de base y para el mismo periodo de tiempo (ortostatismo o clinostatismo) (109). La Figura 2.1.4. presenta una simulación de señales atípicas en la señal ejemplo las cuales son marcadas con un asterisco (*).

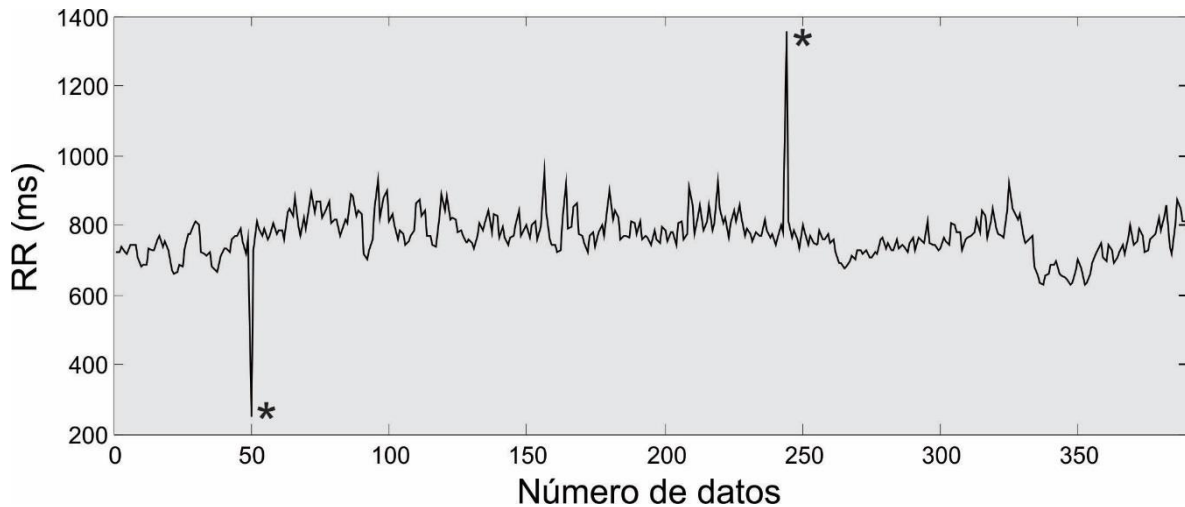


Figura 2.1.4. Para la señal ejemplo se han simulado la presencia de dos señales atípicas señaladas con un*, estas datos se retiran durante la fase de preprocesamiento de la señal.

Interpolación de la señal: Antes de iniciar el análisis de las señales es necesario convertir la función del intervalo R-R vs número de muestras, en una serie temporal (ST). Para este fin y debido a que los tiempos en los cuales se tomaron las muestras no son equidistantes, es necesario implementar una interpolación de los datos, y de esta forma obtener muestras en los mismos intervalos de tiempo en la ST de frecuencia cardiaca (tacograma). El método de interpolación utilizado fue *Cubic Spline* (110). El número de datos que se quiere obtener por segundo equivale a la frecuencia y se expresa en Hertz (Hz), para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se sugiere un interpolado de 4Hz, lo que genera muestras tomadas a cada 250 ms (111).

Para la interpolación se parte de una serie temporal, que está constituida por un conjunto de señales (S) de duración variable Ec. 2.1.1

$$S_t = S_0 + S_1 + S_2 \dots S_n \quad \text{Ec. 2.1.1}$$

La interpolación *Cubic Spline* busca encontrar polinomios de tercer grado (112) Ec. 2.1.2 cada tres puntos contiguos de la señal, Ec. 2.1.3

$$a_3x^3 + a_2x^2 + a_1x + a_0$$

Ec. 2.1.2

Donde X = el valor del intervalo en ms.

$$(S_2, S_1, S_0), (S_3, S_2, S_1), (S_4, S_3, S_2) \dots (S_n, S_{n-1}, S_{n-2}) \quad \text{Ec. 2.1.3}$$

La Figura 2.1.5. muestra el ejemplo de interpolación para los primeros 8 datos de la señal ejemplo y la Tabla 2.1.2. muestra sus ecuaciones y correlaciones.

El resultado final de la interpolación para toda la señal ejemplo pasando de una señal original de 382 datos a una señal de 1200 datos (equivalente a un dato cada 250 ms) se encuentra en la Figura 2.1.6. El código Matlab utilizado se encuentra en el Anexo 1.1

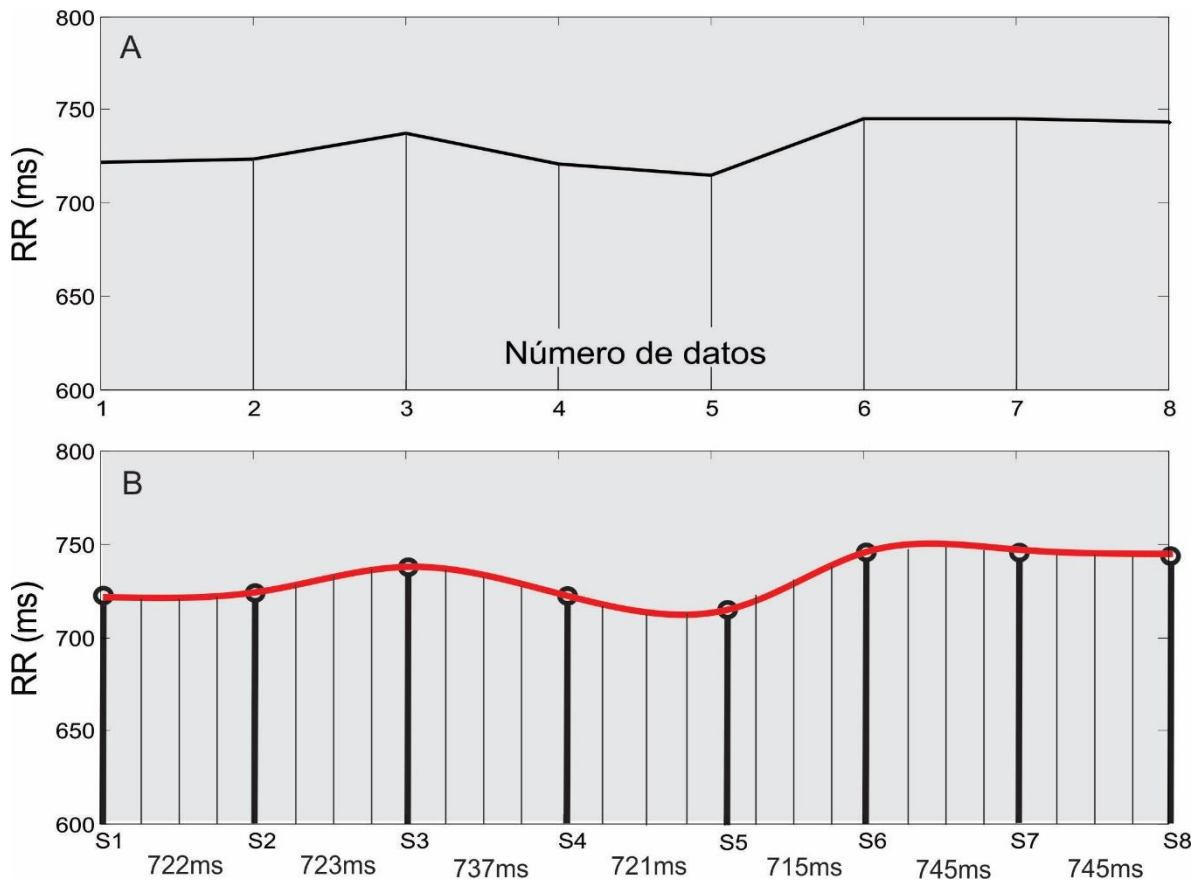


Figura 2.1.5. La señal A corresponde a los primeros 8 datos del ejemplo, ya que cada dato no tiene la misma duración, es necesario determinar la ecuación que relaciona cada 3 datos. La señal B presenta la línea de tendencia que relaciona los datos la ecuación que permite su interpolación

Tabla 2.1.2. Ecuaciones y valor de la regresión lineal para los primeros 8 datos analizados.

	Ecuación	R ²
S ₁ - S ₂ - S ₃	$y = 6,5X^2 - 18,5X + 734$	1
S ₂ - S ₃ - S ₄	$y = -15X^2 + 59X + 679$	1
S ₃ - S ₄ - S ₅	$y = 5X^2 - 31X + 763$	1
S ₄ - S ₅ - S ₆	$y = 18X^2 - 60X + 763$	1
S ₅ - S ₆ - S ₇	$y = -2X + 749$	1
S ₆ - S ₇ - S ₈	$y = -X^2 + 3X + 743$	1

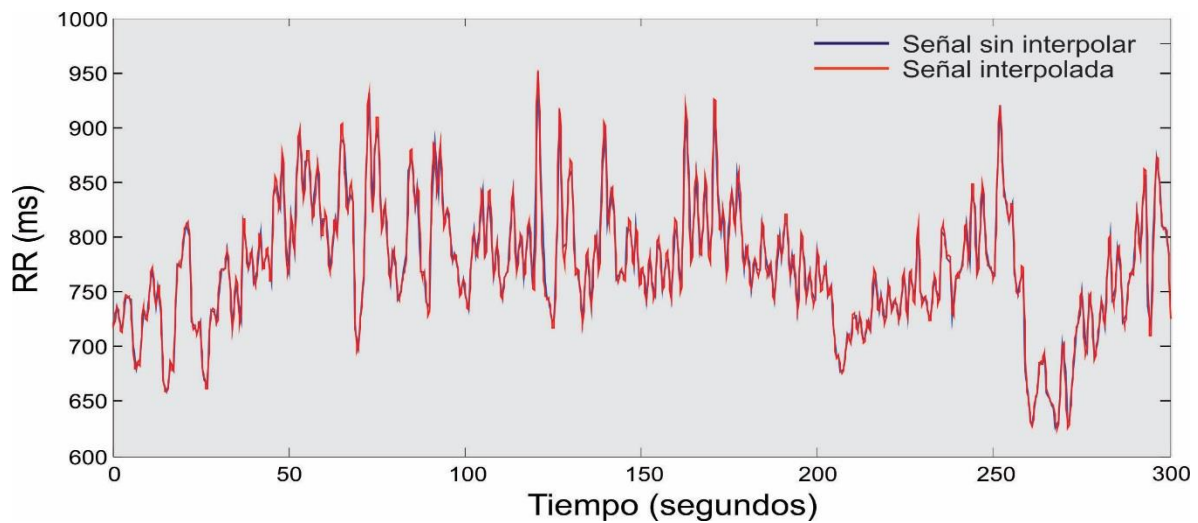


Figura 2.1.6. La señal original y la señal interpolada se encuentran sobrepuestas, obsérvese que no hay una diferencia entre las señales, la señal original está compuesta por 386 datos, la señal interpolada contiene 1200.

Filtrado de la señal: Un segundo tipo de ruido que puede aparecer corresponde a señales patológicas (arritmias), estas suelen cursar con manifestaciones clínicas y corresponden a extrasístoles aisladas, bigeminadas o trigeminadas, taquicardias o fibrilaciones ventriculares. Las arritmias tienen una morfología típica en el estudio electrocardiográfico y pueden ser identificadas a través de comportamiento del tacograma, ninguno de los participantes en la investigación presentó alguna condición patológica de este tipo.

Por último, está el ruido fisiológico, correspondiente a señales de interferencia provenientes de movimiento, alteraciones en el patrón respiratorio, contracción muscular voluntaria o involuntaria; su aparición se minimiza al tener un protocolo adecuado de adquisición de señales, sin embargo y con el objetivo de dejar una señal que corresponda solo a la actividad del sistema nervioso autónomo se suelen utilizar filtros. Nuestro grupo de trabajo determinó utilizar un filtro tipo *Smoothness prior* (113), el cual se comporta como un filtro pasa-alta que atenúa las señales por debajo de un determinado punto de corte; su utilización se basa en el hecho de que son las señales ruido las que corresponden al comportamiento de la frecuencia respiratoria y movimientos leves, y que estas se ubican en el rango de las muy bajas frecuencias.

Para poder aplicar el filtro a las señales es necesario retirar la tendencia, esto significa que se saca el promedio de la señal y luego se evalúan los valores como positivos o negativos con respecto a dicho promedio, la señal ejemplo habiendo retirado la tendencia se observa en la Figura 2.1.7A., obsérvese como la línea roja representa una señal de muy baja frecuencia de fondo la cual se quiere retirar con ayuda del filtro. Código Matlab en el anexo 1.2.

El filtro tipo *Smoothness prior* utiliza las variaciones de tiempo entre latido y latido (RR) generando una serie temporal Ec. 2.1.4

$$z = (R_2 - R_1, R_3 - R_2, \dots, R_N - R_{N-1})^T \quad \text{Ec. 2.1.4}$$

Donde N = Número de R detectados.

A partir de la serie temporal RR los valores de z pueden ser considerados de tipo estacionario, los cuales son el objeto de estudio (z_{est}) o de tipo tendencia, los cuales son aperiódicos y de baja frecuencia (z_{ten}) Ec. 2.1.5

$$z = z_{est} + z_{ten} \quad \text{Ec. 2.1.5}$$

La tendencia z_{ten} corresponde a un modelo de observación lineal de tipo $y = mx+b$, Ec.

2.1.6

$$z_{ten} = H\theta + v \quad \text{Ec. 2.1.6}$$

Dónde

H = es la matriz de observación

θ = los parámetros de regresión

v = error

Tarvainen y colaboradores desarrollaron un algoritmo para estimar θ (113), Fórmula 2.1.7

$$\theta_{\lambda} = (H^T H + \lambda^2 H^T D_d^T D_d H)^{-1} H^T z \quad \text{Ec. 2.1.7}$$

Donde

λ es la regularización del parámetro

D_d es la aproximación discreta

El punto de corte sugerido es un valor de $\lambda = 300$, el cual equivale a una frecuencia de corte de 0,043 Hz que se relaciona con el punto de corte donde se inicia el análisis de la baja frecuencia. Figura 2.1.7. y Anexo 1.3.

PROCESAMIENTO

Análisis temporal: El análisis temporal corresponde al análisis estadístico de las variaciones entre los intervalos RR, es el más simple de los análisis, parte del análisis del valor promedio de los intervalos RR (\overline{RR}), y supone que los datos cumplen con condiciones de estacionariedad lo cual se asegura evaluando en periodos cortos de tiempo y bajo condiciones estables. Los parámetros de análisis temporal han sido estandarizados por las sociedades europeas y americanas de cardiología (114).

La desviación estándar de los intervalos RR (SDNN) sirve para la evaluación de periodos cortos y largos de tiempo, Ec. 2.1.8

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2} \quad \text{Ec. 2.1.8}$$

Dónde: RR_j = Es el valor j-ésimo de los intervalos RR y N es el número total de intervalos sucesivos.

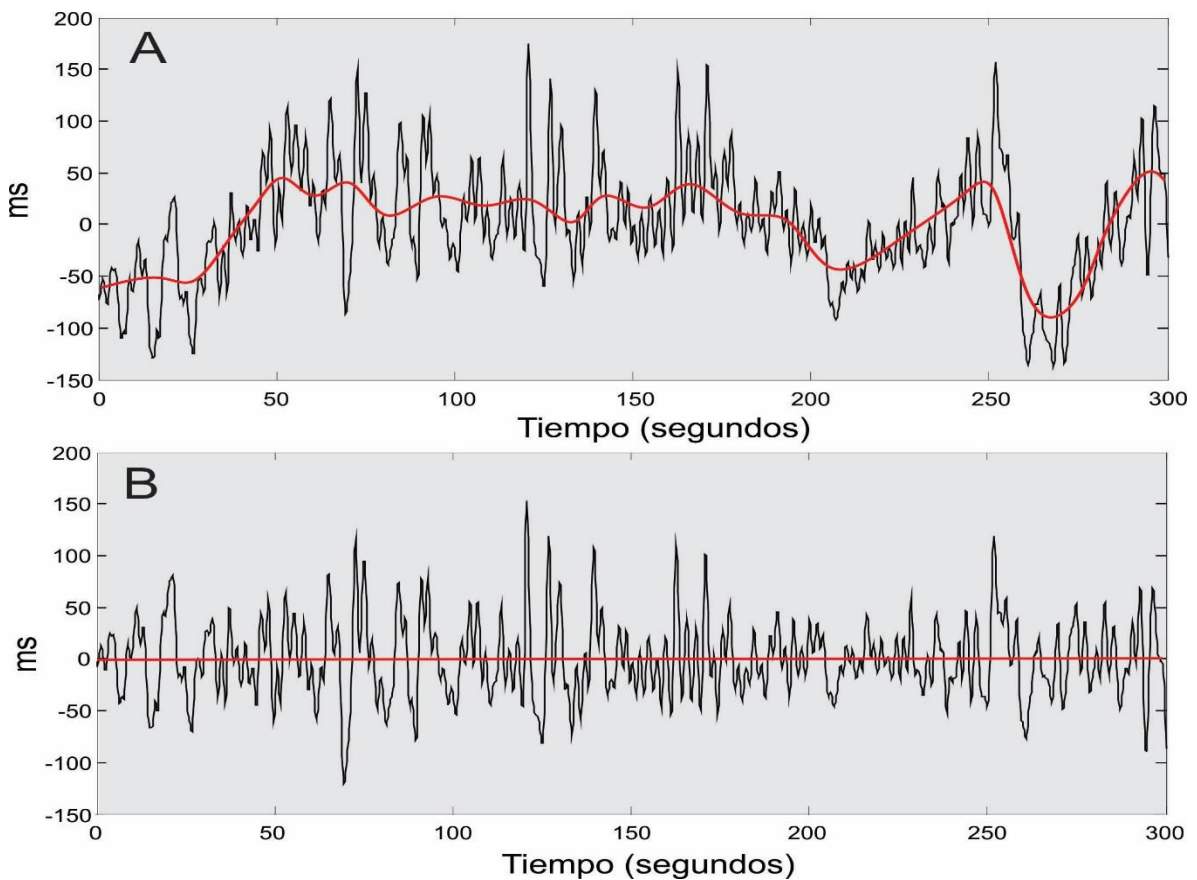


Figura 2.1.7A. Corresponde al ejemplo sin tendencia y sin filtrar, B. Señal ejemplo luego de aplicar un filtro Smoothies prior de $\lambda = 300$.

La desviación estándar de las diferencias de intervalos (SDSD), la cual es utilizada para medir la variabilidad durante cortos periodos de tiempo, generalmente menos de 5 minutos (115) se calcula en la Ec. 2.1.9

$$SDSD = \sqrt{E\{\Delta RR_j^2\} - E\{\Delta RR_j\}^2} \quad \text{Ec. 2.1.9}$$

Cuando se evalúa una serie estacionaria de RR, la raíz cuadrada del promedio de diferencias entre intervalos adyacentes es igual al RMSSD y se expresa mediante la Ec. 2.1.10

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2} \quad \text{Ec. 2.1.10}$$

El NN50 corresponde al número de pares adyacentes cuyos intervalos RR difirieren en más de 50 ms, y el pNN50 corresponde a un porcentaje del número de NN50 dividido en el número de intervalos RR – 1 expresado en porcentaje, Ec. 2.1.11

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\% \quad \text{Ec. 2.1.11}$$

El Anexo 1.4. presenta el código Matlab para el análisis temporal y la Tabla 2.1.3. los resultados del análisis en el tiempo de la señal ejemplo.

Tabla 2.1.3. Resultados del análisis temporal para el ejemplo.

VARIABLE	VALOR
Promedio RR (ms)	769,97
STDRR (SDNN) (ms)	56,63
Promedio FC (1/min)	78,35
STDFC (1/min)	5.82
RMSSD	56,55
NN50 (conteo)	64
pNN50 (porcentaje)	16,41

Análisis espectral: Aunque las series temporales aportan información sobre los cambios de la variabilidad, las técnicas de análisis de la VFC hasta el momento más utilizadas incluyen los métodos de análisis espectral, mediante los cuales una serie temporal es descompuesta en una serie de ondas sinusoidales. El análisis espectral busca analizar el área bajo la curva para un rango de frecuencia establecido (114).

Los dos modelos de análisis espectral más utilizados son la transformada rápida de Fourier (FFT) basada en el hecho de que las series temporales están compuestas por

componentes determinísticos (116) y el análisis de modelado autorregresivo (AR), cuyos datos están compuestos por elementos determinísticos y estocásticos (117).

Cuando se analizan periodos cortos de tiempo (2 a 5 minutos), se utilizan 3 rangos de frecuencia denominados de muy baja frecuencia (VLF) < 0,04 Hz, de baja frecuencia (LF) 0,04 a 0,15 Hz y de alta frecuencia entre 0,15 y 0,4 Hz los cuales pueden expresarse en términos de potencia (ms^2) (118) o en porcentaje de una potencia total (119). Cuando se realiza un análisis en periodos de tiempo muy largos como 24 horas se utiliza un cuarto rango denominado de ultra baja frecuencia (ULF) entre 0,003 y 0,04 Hz (114).

Aunque la potencia obtenida es expresada en ms^2 , usualmente se utilizan unidades normalizadas (un), para determinar el impacto de una banda y también se suelen usar relaciones como (LF/HF) para evaluar el índice de balance simpático/parasimpático, un concepto que ha ido cambiando y que es objeto de múltiples estudios (120). La Ec. 2.1.12 y 2.1.13 presenta los índices normalizados para la evaluación de la VFC.

La Figura 2.1.8. representa la configuración espectral de la señal ejemplo, destacándose allí las frecuencias correspondientes al alta y baja frecuencia. En el Anexo 1.5. se encuentra el código Matlab que muestra el procedimiento para el análisis de la frecuencia por la transformada rápida de Fourier.

En la Tabla 2.1.4. están los resultados del análisis de la frecuencia de la señal ejemplo.

$$LFun = (1 + (LF/HF)^{-1})^{-1} \quad Ec. 2.1.12$$

$$HFun = (1 - LF) \quad Ec. 2.1.13$$

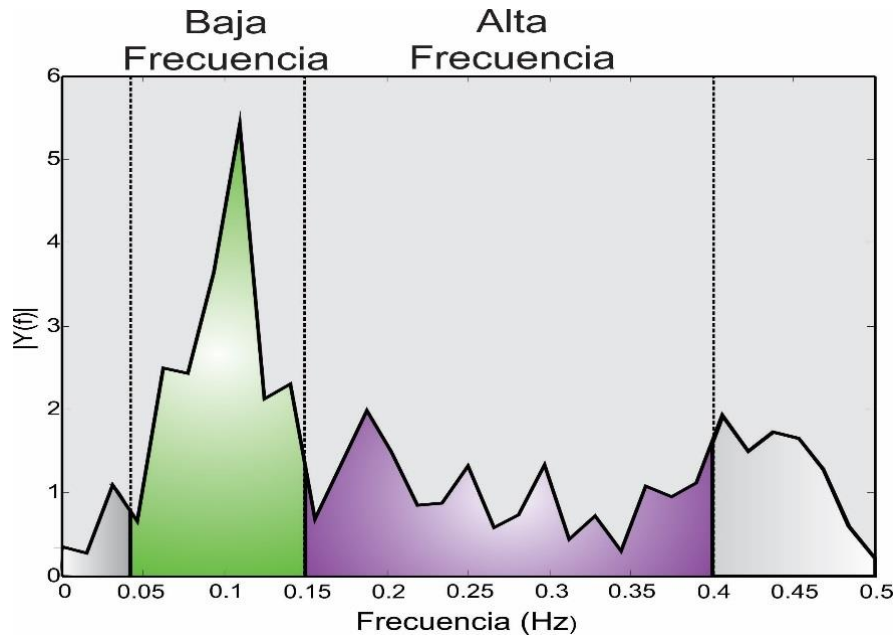


Figura 2.1.8. Representación gráfica en el dominio de la frecuencia analizado a través de FFT para la señal ejemplo.

Tabla 2.1.4. Datos del análisis de la frecuencia en el dominio de la frecuencia

VARIABLE	Potencia (%)
Potencia total (0 – 0,4 Hz)	1191,9 ms ² (100)
VLF (0 – 0,04 Hz)	41,0 ms ² (3,4)
LF (0,041 – 0,15 Hz)	679,6 ms ² (57,0)
HF (0,151 – 0,4 Hz)	491,1 ms ² (41,2)
Unidades normalizadas (un)	
LFun	58,1%
HFun	41,9%
Relación LF/HF = 1,384	

Hz = Hertz, VLF = Muy baja frecuencia, LF = Baja frecuencia, HF, alta frecuencia

Análisis no lineal: A principios de 1980 se empezó a plantear que el comportamiento de la FC no obedece a un sistema periódico, sino que su comportamiento era no lineal y que por lo tanto un análisis estadístico de una serie temporal no representa los cambios en la VFC. Basados en esto se hicieron los primeros planteamientos a partir de la teoría del caos (121).

El ciclo cardiaco representa un sistema determinístico, lo cual significa que la distancia entre los latidos (RR) depende del valor de RR anterior y por lo tanto, en los últimos años el número de estudios que utilizan métodos no lineales para la evaluación de la VFC se ha incrementado con resultados interesantes, sin embargo, la mayoría de los métodos desarrollados resultan difíciles de analizar en el contexto práctico fisiológico. Para efectos de este trabajo el modelo de análisis no lineal utilizado fue el gráfico de Poincare:

Gráfico de Poincare: éste es un método muy utilizado, que consiste en la representación gráfica de los intervalos RR, esto es una gráfica de RR_j contra RR_{j+1} , el cual genera una figura elíptica como se observa en la Figura 2.1.9. La desviación estándar (SD) de los puntos de la perpendicular a la línea de dispersión son denominados SD1 y describen la variabilidad a corto plazo responsable especialmente de la arritmia sinusal respiratoria, la cual se relaciona con SDDSD. De otra parte la SD de la línea de base denominada SD2, describe la variabilidad a largo plazo y se encuentra relacionada con SDNN y SDDSD (122;123).

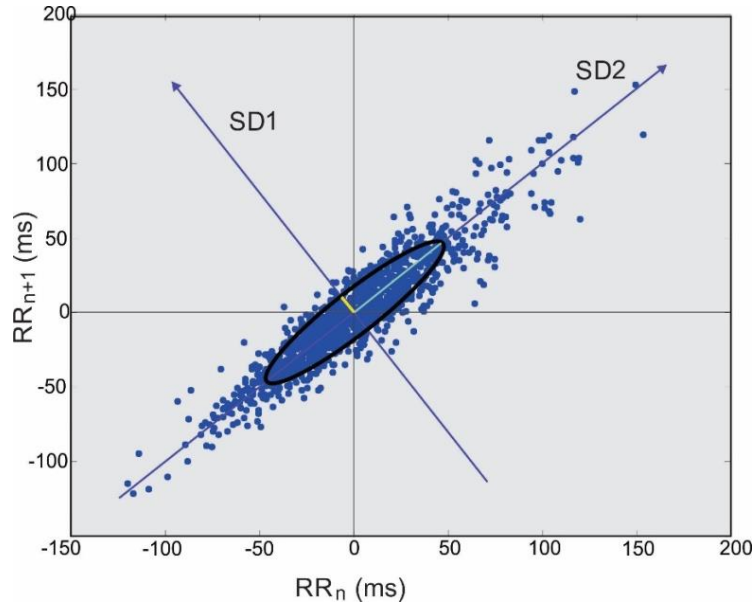


Figura 2.1.9. Gráfico de Poincare para los datos presentados la señal ejemplo utilizada

El análisis de Poincare se encuentra relacionado con el análisis en el tiempo, de esta forma existe una relación matemática entre SD1 y SDDSD, Ec. 2.1.14, al igual que una relación matemática entre SD2 con SDNN y SDDSD, Ec. 2.1.15

$$SD1^2 = \frac{1}{2} SDDSD^2 \quad \text{Ec. 2.1.14}$$

$$SD2^2 = 2SDNN^2 - \frac{1}{2} SDDSD^2 \quad \text{Ec. 2.1.15}$$

A partir de los datos de SD1 y SD2 de manera reciente se ha encontrado que estos pueden representar la actividad del sistema nervioso simpático, nombrando este parámetro como índice simpático cardiaco (ISC), Ec. 2.1.16 o la influencia del sistema nervioso parasimpático conocido como índice vagal cardiaco (IVC) (124) Ec. 2.1.17, dado como la relación entre SD2/SD1 y el entendido como el $\text{Log}_{10}(SD1 * SD2)$. El resultado del análisis del ejemplo se encuentra en la Tabla 2.1.5.

$$ISC = SD2/SD1 \quad \text{Ec. 2.1.16}$$

$$IVC = \text{Log}_{10}(SD1 * SD2) \quad \text{Ec. 2.1.17}$$

Tabla 2.1.5. Datos del análisis no lineal a partir del gráfico de Poincare

VARIABLE	Valor
SD1	19,88
SD2	113,55
ISC	5,87
IVC	2,53

SD: Desviación Estándar, ISC: Índice simpático cardiaco, IVC: Índice vagal cardiaco

El Anexo 1.6. contiene el procedimiento para el análisis no lineal por el método de Poincare.

Adicional al análisis de Poincare se han utilizado otros modelos de análisis como el análisis de la entropía, el cual fue originalmente descrito en sistemas termodinámicos y que intentan determinar la irregularidad de una señal. De esta forma valores altos entropía

indican una alta complejidad del sistema y viceversa, valores bajos una mayor regularidad de esta; existen diferentes modelos para el análisis de la entropía los cuales difieren básicamente por el modelado matemático que subyace a su desarrollo: entropía aproximada (ApEn), entropía de muestra (SampEn) o entropía multiescala (MSE) (125;126). Adicional a esto se ha trabajado en el análisis de fluctuaciones sin tendencia, (Detrended fluctuation analysis DFA) (127;128), sin embargo, la dificultad radica en relacionar los resultados de estos métodos con los fenómenos fisiológicos que subyacen y por tal razón no se utilizaron en el desarrollo de esta tesis.

POSPROCESAMIENTO

Con el objetivo de verificar los resultados del código en relación a los resultados que muestra el software Kubios, se analizaron 10 señales seleccionadas al azar para ser analizadas por los dos métodos, encontrándose una alta correlación entre los datos para cada una de las variables. Tabla 2.1.6. y Figura 2.1.10.

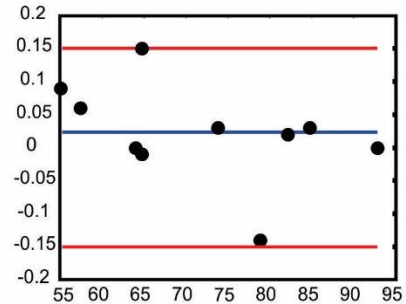
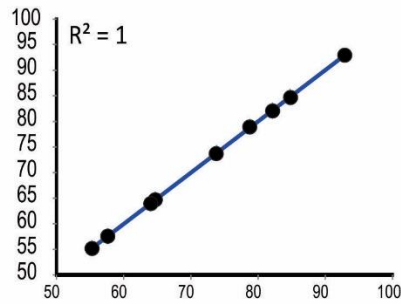
Tabla 2.1.6. Comparación de los resultados obtenidos por Kubios y los encontrados con el código desarrollado.

	Promedio Kubios	Promedio Código	Diferencia	Correlación	Significancia
Promedio RR (ms)	865,61	865,96	-0,35	1,00	< 0,01*
SDNN (ms)	56,84	76,80	-19,97	0,99	< 0,01*
Promedio FC (1/min)	71,853	71,83	0,02	1,00	< 0,01*
SDFC (1/min)	4,80	6,15	-1,36	0,92	< 0,01*
RMSSD (ms)	71,61	71,70	-0,09	1,00	< 0,01*
NN50 (conteo)	129,80	131,00	-1,20	1,00	< 0,01*
pNN50 (%)	40,56	40,41	0,15	1,00	< 0,01*
VLF (%)	1,37	2,14	-0,77	0,96	< 0,01*
LF (%)	38,46	39,19	-0,73	0,95	< 0,01*
HF (%)	60,06	60,21	-0,15	0,95	< 0,01*
SD1 (ms)	50,72	50,69	0,03	1,00	< 0,01*
SD2 (ms)	61,74	61,71	0,03	1,00	< 0,01*

ms = (milisegundos), FC = Frecuencia cardiaca, SDFC = Desviación estándar de la frecuencia cardiaca, RMSSD = Raíz cuadrada del promedio de diferencias entre intervalos adyacentes, NN50, número de intervalos con una duración menor a 50 ms, VLF = Muy baja Frecuencia, LF = Baja Frecuencia, HF = Alta Frecuencia. *Diferencia estadísticamente significativa.

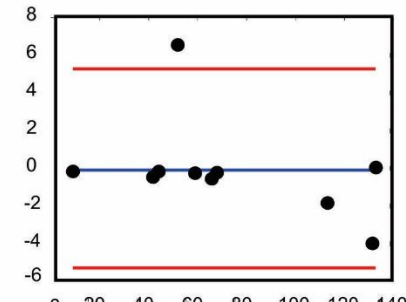
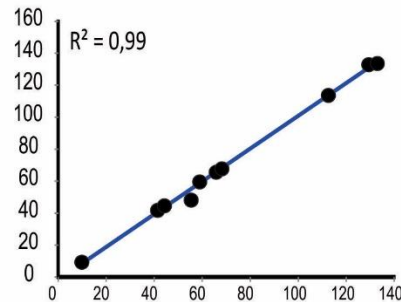
Frecuencia cardiaca

Kubios	Código
55,27	55,18
84,74	84,71
63,95	63,95
64,68	64,69
92,83	92,83
78,77	78,91
64,76	64,61
73,81	73,78
57,61	57,55
82,12	82,10



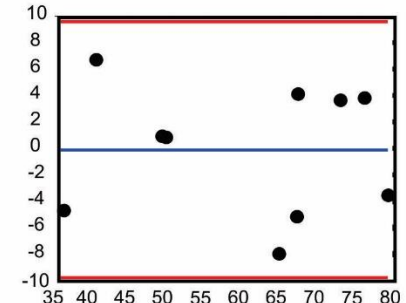
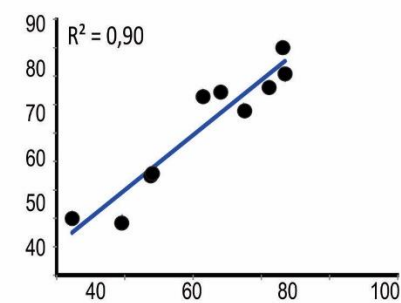
RMMSD

Kubios	Código
129,43	133,40
41,50	41,94
58,74	58,98
65,46	65,98
8,94	9,08
55,13	48,59
112,09	113,90
67,69	67,91
132,97	132,90
44,13	44,28



% HF

Kubios	Código
69,15	65,06
49,65	48,73
64,38	69,56
77,79	73,99
43,86	37,17
33,44	38,14
74,49	70,86
60,60	68,58
77,16	80,73
50,09	49,28



SD1

Kubios	Código
91,69	91,69
29,38	29,30
41,60	41,58
46,36	46,34
6,33	6,32
39,03	39,00
79,39	79,35
47,93	47,90
94,19	94,18
31,24	31,23

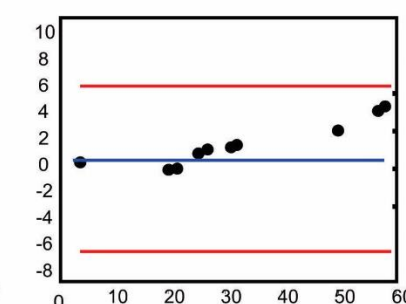
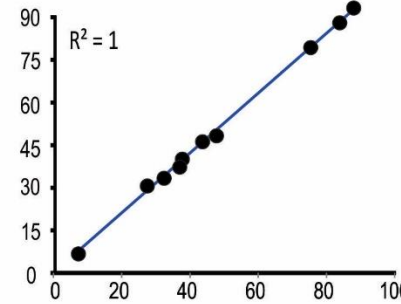


Figura 2.1.10. La tabla de la izquierda muestra los datos obtenidos por los dos métodos de análisis de la VFC, el gráfico central la regresión lineal con su R^2 y el gráfico de la derecha la comparación entre los promedios de las mediciones y las diferencias de las mismas (Bland Altman).

CONCLUSIÓN Y APORTE A LA TESIS

Los software comerciales, utilizados para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, en su gran mayoría son desarrollados en ambiente Matlab por su comodidad de trabajo y por la robustez del software en procesamiento complejo, sin embargo, estos software tienen códigos de programación cerrados que dificultan el manejo de muchas variables.

La mejor forma de comprender las fases del procesamiento digital de señales es desarrollar el código mediante el cual se analizó y por lo tanto el resultado de este capítulo es la consecución de dicho código, el cual fue comparado con los resultados arrojados por el software Kubios para un conjunto de señales.

Los resultados obtenidos entre el software y el código de Matlab tienen una diferencia muy pequeña, por lo cual, se ha decidido utilizar Kubios para el análisis posterior de las señales, dejando abierta la posibilidad de utilizar el código desarrollado en caso de que se requiera modificar algún parámetro.

2.2. INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LAS RESPUESTAS FISIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

INTRODUCCIÓN

La composición corporal hace referencia al estudio de los elementos que constituyen el cuerpo humano, estos pueden agruparse como: atómicos, moleculares, compartimentales o por tejidos, siendo este último el objeto de interés al permitir la determinación porcentual de tejido adiposo y tejido muscular esquelético especialmente (129).

Desde hace algo más de 70 años se hicieron los primeros esfuerzos por evaluar la composición corporal (CC) de personas saludables a partir de estudios hechos en cadáveres (64). En la actualidad está ampliamente reconocido el papel que juega la CC en el rendimiento deportivo, y en la influencia de esta en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, llegando en la actualidad a considerarse cambios en la CC como predictores entre otras de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (130).

En la práctica médica es común la utilización de datos como el peso corporal, el índice de masa corporal, el perímetro abdominal o la relación cintura-cadera; algunos de ellos son útiles en el consultorio para aproximarse a la CC de los pacientes (131), sin embargo, ninguna de estas mediciones asegura una verdadera evaluación, motivo por el cual, es necesario utilizar otros métodos para cuantificar adecuadamente la proporción de los tejidos que conforman el cuerpo humano.

Si bien es cierto que existen métodos bastante confiables para la determinación de la CC como la densitometría por absorción de rayos X (DEXA) o la resonancia magnética, siguen todavía teniendo validez métodos clásicos como la antropometría y la bioimpedancia, cada uno con sus ventajas y desventajas (132).

Uno de los principales argumentos que justifica la evaluación de la CC está en determinar de la forma más confiable el porcentaje de masa muscular y de tejido adiposo, intentando diferenciar en este último el correspondiente a grasa visceral y grasa subcutánea. Esto gracias a que en años recientes el músculo esquelético ha empezado a ser observado

como un órgano endocrino, con una alta capacidad de producción de hormonas con un papel antiinflamatorio y antiaterogénico (133), haciendo que se considere fundamental para la salud el tener una adecuada cantidad y calidad de este (134), mientras que el tejido adiposo (especialmente visceral) es considerado un órgano productor de hormonas en su mayoría con acción inflamatoria (135).

Uno de los métodos que evalúa la composición corporal de manera integral es el somatotipo, este considera tres componentes: endomórfico (predominio de tejido adiposo), mesomórfico (predominio de tejido muscular esquelético) y ectomórfico (donde predomina el tejido óseo) (136), aunque muy utilizado su uso en deportistas, el somatotipo es también una herramienta útil para la cuantificación de la composición corporal de personas sedentarias (137).

En relación con la actividad del sistema nervioso autónomo la evidencia biológica ha sugerido que el tejido adiposo se encuentra asociado con estados proinflamatorios, los cuales, a su vez, tienen un impacto sobre la respuesta autonómica dada por una mayor actividad simpática y menor parasimpática (138;139). La misma respuesta que se ha encontrado en enfermedades como la hipertensión (140), la diabetes (141), la obesidad (142), entre otras. Sin embargo, menos evidencia existe sobre la relación que pueda existir entre masa muscular y su potencial efecto autonómico, el cual hipotéticamente hablando debería estar dado por una mayor actividad parasimpática y menor efecto simpático.

OBJETIVO

Determinar la relación que existe entre la composición corporal y la respuesta del sistema nervioso autónomo en una población de individuos con diferentes niveles de actividad física.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo descriptivo, diseño no experimental de corte transversal, a partir de los datos de composición corporal y respuestas del sistema nervioso autónomo en personas en reposo.

POBLACIÓN MUESTRA Y MUESTREO

Población: un total de 63 individuos (31 hombres de $19,9\pm 2,4$ años y 32 mujeres de $19,6\pm 2,0$ años).

Muestreo: La muestra fue de tipo no probabilístico, con un tamaño muestral establecido por conveniencia pero ajustados a estudios previos similares: Molino y cols en 2009 (25 individuos) (143), Rutherford y cols en 2011 (64 individuos) (144) y Koenig y cols en 2014 (59 Individuos).

Criterios de Inclusión: Tener entre 18 y 24 años, sin historia de enfermedad cardiovascular, sin condiciones patológicas osteoarticulares y el no consumo de medicamentos que afecten la respuesta del sistema nervioso autónomo.

Criterios de exclusión: Aquellos sujetos que aun cumpliendo los criterios de inclusión no firmaron el consentimiento informado, consumieron bebidas estimulantes tipo café o té, fumaron en las 8 horas previas a la evaluación, hicieron ejercicio físico 24 horas antes de la evaluación y/o tienen evidencia de procesos inflamatorios, dolor o infección con manifestaciones clínicas 24 horas antes de la evaluación.

La muestra incluyó sujetos físicamente activos y sedentarios con el objetivo de tener un amplio rango de valores.

ADQUISICIÓN DE LAS VARIABLES

Con el objetivo de evaluar la relación entre las variables composición corporal y variabilidad de la frecuencia cardiaca ambas variables fueron recolectadas siguiendo protocolos establecidos que se describen a continuación.

Composición corporal la cual fue evaluada mediante dos métodos:

Método antropométrico, para el cual se tomaron los siguientes datos: peso corporal (Kg), estatura (cm) y 6 pliegues cutáneos (tríceps, suprailiaco, subescapular, abdominal, muslo y pierna), perímetros (brazo relajado y en contracción, muslo medio, pierna y abdominal) y los diámetros: (biestiloideo, biepicondileo, bicondileo y bimaleolar). Los perímetros, diámetros y pliegues fueron obtenidos mediante protocolo estandarizado aplicado por un experto certificado por la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) (145). La evaluación antropométrica se realizó con el mínimo de ropa posible en condiciones de total privacidad dentro del laboratorio de fisiología del campus biomédico de la Universidad de La Sabana.

Para la toma de los pliegues se utilizó un plicómetro marca Holtain®, con un rango de medida de 0 a 46 mm, el plicómetro tiene una presión constante de 10 gramos por milímetro cuadrado y precisión de 0,1 mm, todos los pliegues se tomaron por duplicado y se acudió a una tercera medición en caso de una discrepancia mayor a 0,5 centímetros entre las dos iniciales, los pliegues fueron tomados en el lado derecho del cuerpo y para todos se hizo una demarcación previa.

- Pliegue del tríceps (tricipital): Grosor del pliegue vertical posterior del brazo a nivel medio de la línea acromio – cubital.
- Pliegue subescapular: Grosor del pliegue inferior al ángulo escapular inferior, en dirección oblicua, abajo, afuera.
- Pliegue suprailiaco: Grosor del pliegue por encima de la cresta iliaca sobre la línea ilioaxilar media.
- Pliegue abdominal: Grosor del pliegue en sentido vertical 2 centímetros a la derecha y 2 centímetros abajo del ombligo.
- Pliegue del muslo: Grosor del pliegue en sentido longitudinal anterior del muslo, en el punto medio entre el pliegue inguinal y el borde superior de la rótula.

- Pliegue de la pierna: Grosor del pliegue vertical medial de la pierna a nivel de su perímetro máximo.

Para los perímetros se utilizó una cinta métrica stanley®, se realizó una sola toma en el lado derecho del cuerpo según protocolo.

- Perímetro del brazo en relajación: Circunferencia máxima con flexión de 90° del codo a la altura de la línea media entre el acromion y el olecranon.
- Perímetro del brazo en contracción: Circunferencia máxima con flexión de 90° del codo a la altura de la línea media entre el acromion y el olecranon, pero con una contracción muscular máxima voluntaria.
- Perímetro abdominal: Circunferencia mínima entre la cresta iliaca y último arco costal palpable (10ª costilla).
- Perímetro del muslo: Circunferencia en el plano horizontal en el punto medio entre el trocánter mayor y el cóndilo lateral de la tibia.
- Perímetro de la pierna: Circunferencia en el plano horizontal correspondiente al perímetro máxima de pierna.

Los diámetros se midieron mediante antropómetro Siber-Hegner®, se realizó una sola toma en el lado derecho del cuerpo según protocolo estandarizado.

- Diámetro humeral (biepicondileo): Distancia entre los epicóndilos medial y lateral del húmero.
- Diámetro de la muñeca (biestiloideo): Distancia entre los procesos estiloideos radio-cubital.
- Diámetro femoral (bicondileo): Distancia entre los cóndilos medial y lateral del fémur.

- Diámetro de tobillo: (bimaleolar): Distancia entre los maléolos tibial y peroneo.

El peso se tomó con una báscula Omron®, con el paciente descalzo y con el mínimo de ropa, en ayunas y luego de haber entrado al baño, para la talla se tomó contra la pared con los pies juntos, con los talones en contacto contra el suelo, talones, glúteos y cabeza contra la pared, y el plano de Frankfort paralelo al piso (145).

Bioimpedancia: La impedancia es un concepto más simple hace referencia a la relación entre voltaje y corriente en un sistema. De esta forma, la impedancia (Z), es la que se opone al paso de una corriente (I) a través de un conductor, cuando sobre esta se aplica una tensión o voltaje (V) (146), Ec. 2.2.1

$$Z = \frac{V}{I} \quad \text{Ec.2.2.1}$$

La corriente se mide en Amperios (A) y denota el movimiento de una carga eléctrica a través de una sección transversal en 1 segundo y por tal motivo los Amperios también se pueden expresar como $\text{Columbus} \cdot \text{s}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$. Cuando se habla de una carga eléctrica esto significa que se pueden mover iones o electrones, y éstos viajarán sólo si el material conductor también posee cargas y dejarán de hacerlo si el material conductor no está cargado eléctricamente. En el caso de la bioimpedancia la corriente es de tipo alterna, lo cual significa que cambia su polaridad a una determinada frecuencia (f), expresada en ciclos por segundo (Hz) (146).

Cuando se habla de impedancia esto denota una pérdida de energía conocida como resistencia (R), más la reactancia de la membrana celular (X_c). Los materiales superconductores por lo tanto, son aquellos cuya $R = 0$, y en los cuales no hay pérdida de energía, la relación entre resistencia y reactancia se encuentra en la Ec. 2.2.2 (147).

$$Z = R + jX_c \quad \text{Ec.2.2.2}$$

Algunas variables que modifican la resistencia son el área de conducción (A), la longitud de conducción (L), la temperatura y el tipo de material (ρ). La Ec. 2.2.3 reúne la relación entre área, longitud y material, y desprecia la temperatura por ser constante en el ser

humano. La reactancia (X_c), la cual está determinada especialmente por la habilidad de los sistemas no conductores de almacenar cargas eléctricas fenómeno que sucede como ya se dijo en la membrana celular es inversamente proporcional a la frecuencia y a la capacitancia (148), Ec. 2.2.4

$$R \text{ (ohm)} = \rho(\Omega \cdot m) \frac{L(m)}{A(m^2)} \quad \text{Ec. 2.2.3}$$

$$X_c \text{ (ohm)} = \frac{1}{2\pi f(\text{Hz}) C(\text{Faraday})} \quad \text{Ec.2.2.4}$$

Por último la Capacitancia es posible establecerla a partir de una diferencia de voltaje entre dos puntos generada en un tiempo determinado (dV/dt) dividida por la intensidad de la corriente = $I(t)$ (148), Ec. 2.2.5

$$C \text{ (Faraday)} = \frac{dV(T)}{dt} / I(t) \quad \text{Ec. 2.2.5}$$

En el caso de la bioimpedancia como método para evaluar la composición corporal, el cuerpo humano está constituido por múltiples tejidos con propiedades biológicas diferentes los cuales poseen impedancias que se relacionan estrechamente con la frecuencia, en general se asume que las bajas frecuencias tienen recorridos más extracelulares, mientras que las altas frecuencias tienen un recorrido intracelular (149).

La Bioimpedancia por lo tanto se basa en el hecho de que la grasa por su escasa concentración de iones conductores tiene una alta impedancia, mientras que tejidos como el muscular que poseen gran cantidad de agua y electrolitos tiene baja impedancia. Aplicando una corriente de intensidad conocida, a una frecuencia de usualmente de 50kHz y obteniendo los datos de: Impedancia, la diferencia de voltaje por unidad de tiempo en dos puntos conocidos (dV/dt) y conociendo la longitud entre los electrodos, es posible calcular el volumen corporal. El volumen corporal a su vez, se utiliza para determinar la cantidad de grasa, la cual no conduce la corriente eléctrica y la masa libre de grasa que corresponde a aproximadamente un 73,2% en sujetos adecuadamente hidratados (148).

Para la evaluación de la bioimpedancia se utilizó un equipo: (Full Body Sensor, Body Composition Monitor and Scale Model HBF-510, Marca Omron) que utiliza el principio de bioimpedancia tetrapolar, utilizando una intensidad de corriente de 500µA a una frecuencia única de 50kHz. Este se utilizó para la evaluación del tejido adiposo, la masa muscular y la grasa visceral. Con el objetivo de estandarizar el protocolo la evaluación antropométrica se realizó en horas de la mañana con el sujeto en ayunas y luego de la micción.

Actividad del sistema nervioso autónomo (SNA): Para la evaluación de la actividad del (SNA) se utilizó la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), para ello se evaluó la frecuencia cardiaca en reposo a través de un registro latido a latido (RR), este registro fue adquirido en el laboratorio de fisiología del Campus Biomédico de la Universidad de La Sabana a una temperatura promedio de 20°C sin la influencia de corrientes de aire, ruido o luces que alteraran la respuesta del SNA. Se usó un monitor de frecuencia cardiaca Polar RS800CX durante 10 minutos, 5 minutos en posición supina (clinostatismo) y 5 minutos en posición bípeda (ortostatismo), tiempo que ha demostrado ser suficiente para el análisis de la señal (115).

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Luego de haber sido recolectadas las variables, cada una de estas fue analizada según protocolos estandarizados previamente determinados:

Análisis de la composición corporal: Después de obtenidos los datos de composición corporal estos fueron registrados en una base de datos de Excel, donde se introdujeron las ecuaciones para la evaluación. Para calcular el porcentaje de grasa fue utilizada la ecuación de Yuhasz en población de 17 a 25 años, para hombres Ec. 2.2.6 y para mujeres la Ec. 2.2.7 (150).

$$\% \text{ Grasa} = 3,64 + \sum 6 \text{ pliegues} * 0,097 \quad \text{Ec. 2.2.6}$$

$$\% \text{ Grasa} = -4,47 + \sum 6 \text{ pliegues} * 0,217 \quad \text{Ec. 2.2.7}$$

El porcentaje de masa muscular se calculó con la Ecuación de Doupe (151), Ec. 2.2.8

$$MM = (Talla (cm) * ((0,031 * PMc^2) + (0,064 * PPc^2) + (0,089 * PBc^2))) - 3,006$$

Ec. 2.2.8

Dónde:

MM = Masa muscular en gramos

PMc = Perímetro de muslo máximo corregido por pliegue del muslo.

PPc = Perímetro de pantorrilla máximo corregido por pliegue de la pierna.

PBc = perímetro del brazo relajado corregido por pliegue de tríceps.

La aplicación de esta ecuación requiere perímetros corregidos esto significa, determinar el perímetro que tendría la extremidad si quitáramos el tejido celular subcutáneo, Ec. 2.2.9.

$$\text{Perímetro corregido} = \text{perímetro del miembro} - (\text{pliegue en cm} \times \pi) \quad \text{Ec. 2.2.9}$$

El porcentaje de peso óseo se calculó con la Ecuación de Von Döbeln modificada por Rocha (152), el cual determina la cantidad de masa ósea expresado en Kilogramos, Ec. 2.2.10

$$TO = 3,02 * (Talla m^2) * (DEs * DCo * 0,04)^{0,712} \quad \text{Ec. 2.2.10}$$

Dónde:

TO = Tejido óseo (Kg)

DEs = Diámetro biestiloideo

DCo = Diámetro bicondileo

El somatotipo se determinó mediante el método Heath-Carter (153), conocido como el procedimiento de Carter. Para este, se determinan por separado los componentes endomórfico, mesomórfico y ectomórfico.

Para la determinación del componente endomórfico se utiliza la Ec. 2.2.11

$$Endo = -0,718 + (0,1451 * \sum PA) - (0,1451 * \sum PA^2) + (0,1451 * \sum PA^3)$$

Ec. 2.2.11

Dónde: PA: es la sumatoria de los valores de los panículos adiposo del: Tríceps, subescapular y suprailiaco multiplicado a su vez por el resultado de dividir la altura del Phantom (170,18) / estatura del sujeto (154). Ec. 2.2.12

$$PA = \sum \text{Pliegue tríceps} + \text{Subescapular} + \text{Suprailiaco} * \left(\frac{170,18}{\text{talla}}\right)$$

Ec. 2.2.12

La determinación del componente mesomórfico utiliza la Ec. 2.2.13

$$\text{Meso} = (0,858 * DEs) + (0,601 * DCo) + (0,188 * PBc) + (0,161 * PPc) - (\text{Talla} * 0,131) + 4,5$$

Ec. 2.2.13

Dónde:

Meso = Componente mesomórfico

DEs: Diámetro estiloideo (muñeca)

DCo: Diámetro Condíleo (femoral)

PBc = perímetro del brazo relajado corregido por pliegue de tríceps

PPc = Perímetro de pantorrilla máximo corregido por pliegue de la pierna.

Por último para el análisis del componente ectomórfico se requiere establecer inicialmente el índice ponderal el cual es una relación entre la talla y el peso, Ec. 2.2.14

$$IP = \frac{\text{Talla (cm)}}{\sqrt[3]{\text{Peso (Kg)}}} \quad \text{Ec. 2.2.14}$$

A partir de los datos del IP se utiliza la ecuación adecuada, para esto se utiliza la Ec. 2.2.15

$$\text{Si } IP \begin{cases} > 40,75, \text{Endo} = (IP * 0,732) - 28,58 \\ > 38,28, < 40,75, \text{Endo} = (IP * 0,463) - 17,63 \\ < 38,28, \text{Endo} = 0,1 \end{cases} \quad \text{Ec. 2.2.15}$$

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca: El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizó mediante el software Kubios VFC, University of Kuopio (94), tanto en posición de cúbito supino (clinostatismo), como en posición de pie (ortostatismo), cada uno con un tiempo de 5 minutos. La fase de pre procesamiento de la señal de FC, consistió en el retiro de artefactos (variaciones del intervalo RR superiores a 2,5 desviaciones estándar respecto al promedio), y de ser necesario el filtrado de la señal utilizando un filtro pasa alta tipo Smoothness priors con un valor de Lambda de 300 y una frecuencia de corte de 0,035Hz (155). A partir del tacograma obtenido libre de ruido, la serie temporal de VFC fue analizada en el dominio del tiempo: Promedio de la Frecuencia cardiaca (FC), Raíz Cuadrada del promedio de diferencias entre intervalos RR sucesivos (RMSSD), número de RR sucesivos que difieren en más de 50 ms dividido por el total de intervalos RR- (pNN50). (108)

Para el análisis en el dominio de la frecuencia se utilizó la transformada rápida de Fourier (FFT) en series temporales de 5 minutos. Para obtener una Serie Temporal con muestras equidistantes se utilizó interpolación *piecewise cubic spline interpolation* a una tasa de 4 Hz, a continuación, se aplicó una FFT para obtener poder de la densidad espectral (PSD) y los parámetros de potencia (en valores totales y porcentual del total) en la muy baja frecuencia (VLF = 0 - 0,04 Hz), baja frecuencia (LF = 0,04 – 0,15 Hz) y alta frecuencia (HF = 0,15 – 0,4 Hz).

Para el análisis no lineal se usó el diagrama de Poincare para establecer los parámetros SD1 y SD2, a partir de estos se estableció el índice simpático cardiaco (ISC) dado como la relación SD2/SD1 y el índice vagal cardiaco (IVC) entendido como el $\text{Log}_{10}(\text{SD1} \cdot \text{SD2})$ (124). Los detalles del análisis de las señales se encuentran descritos en el capítulo 2.1.

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 2.2.1. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio

Nombre de la variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional (indicador)	Escala de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Edad	Tiempo de vida del sujeto en años al momento de la toma de los datos.	Edad: Número de años.	Cuantitativa discreta dada en años.
Sexo	Condición orgánica que diferencia los hombres de las mujeres	Hombre o Mujer	Nominal dicotómica
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS DEPENDIENTES			
Talla	Distancia vertical desde la planta de los pies apoyados en el suelo hasta el vertex.	Talla en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Peso	La masa corporal expresada en kilogramos.	Peso en kilogramos (Kg).	Cuantitativa discreta dada en kilogramos
Pliegue tricipital	Grosor del pliegue vertical posterior del brazo a nivel medio de la línea acromio – olecranon.	Grosor en milímetros (mm).	Cuantitativa continua dada en milímetros.
Pliegue subescapular	Grosor del pliegue inferior al ángulo escapular inferior, en dirección oblicua, abajo, afuera.	Grosor en milímetros (mm).	Cuantitativa continua dada en milímetros.
Pliegue	Grosor del pliegue por	Grosor en	Cuantitativa

suprailiaco	encima de la cresta iliaca sobre la línea ilioaxilar media.	milímetros (mm).	continua dada en milímetros.
Pliegue abdominal	Grosor del pliegue en sentido vertical a 2 centímetros abajo y afuera del ombligo.	Grosor en milímetros (mm).	Cuantitativa continua dada en milímetros.
Pliegue muslo	Grosor del pliegue en sentido longitudinal anterior del muslo, en el punto medio entre el pliegue inguinal y el borde superior de la rótula.	Grosor en milímetros (mm).	Cuantitativa continua dada en milímetros.
Pliegue pierna	Grosor del pliegue vertical medial de la pierna a nivel de su perímetro máximo.	Grosor en milímetros (mm).	Cuantitativa continua dada en milímetros.
Perímetro brazo relajado - contraído	Circunferencia máxima con flexión de 90° del codo en relajación y en tensión máxima.	Circunferencia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros
Perímetro abdominal	Circunferencia mínima entre la cresta iliaca y último arco costal.	Circunferencia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Perímetro muslo	Circunferencia en el plano horizontal en el punto medio entre el trocánter mayor y la tibia.	Circunferencia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Perímetro pierna	Circunferencia máxima de la pantorrilla.	Circunferencia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.

Diámetro humeral (biepicondileo)	Distancia entre los epicóndilos medial y lateral del húmero.	Distancia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Diámetro muñeca (biestiloideo)	Distancia entre los procesos estiloideos radial y cubital.	Distancia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros
Diámetro femoral (bicondileo)	Distancia entre los cóndilos medial y lateral del fémur.	Distancia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Diámetro tobillo (bimaleolar)	Distancia entre los maléolos tibio – peroneo.	Distancia en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Porcentaje de Grasa	Cantidad de grasa corporal expresada como porcentaje del peso corporal total	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua dada en porcentaje
Grasa Visceral	Cantidad de grasa que se estima se encuentra a nivel visceral	Volumen (ml)	Cuantitativa continua
Porcentaje de Masa Muscular	Cantidad de músculo que contiene el cuerpo expresada como porcentaje del peso corporal total	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua dada en porcentaje
Somatoscopia	Relación de Músculo (mesomorfismo), grasa (endomorfismo) y hueso (ectomorfismo).	Expresado en unidades aleatorias	Cuantitativa continua dada unidades aleatorias
VARIABLES FISIOLÓGICAS DEPENDIENTES (VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA)			
RR	Tiempo expresado en milisegundos que	milisegundos	Cuantitativa continua dada en

	tienen de diferencia dos latidos consecutivos		milisegundos
Frecuencia cardiaca	Inverso del RR, corresponde al número de veces que late el corazón en un minuto	Latidos por minuto	Cuantitativa continua dada en latidos por minuto
Análisis de la VFC en dominio del tiempo	Conjunto de variables que surgen del análisis estadístico de los datos	RMSSD = ms NN50 = conteo pNN50 = %	Cuantitativa continua
Análisis de la VFC en dominio de la Frecuencia	Conjunto de variables que surgen de transformar la señal al espectro de frecuencias	HF = % o ms^2 LF = % o ms^2 HFun = % LF/HF = un	Cuantitativa continua
Análisis de la VFC por métodos no lineales	Conjunto de variables que surgen de analizar la VFC por otros métodos	SD1 = ms SD2 = ms ISC = un IVC = un	Cuantitativa continua
Posición	Ubicación espacial del cuerpo en relación a la gravedad	Ortostatismo o Clinostatismo	Nominal dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución normal de la muestra, para cada una de las variables de análisis, se confirmó a través de la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Los datos recolectados se almacenaron en una base de datos en el programa Excel 2016 (Microsoft Corporation), la cual se analizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 23 (SPSS Inc.), licenciado por la Universidad de La Sabana. Para describir las

variables se emplearon medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar, DE). Se efectuó una prueba t de student de muestras independientes para contrastar los resultados entre hombres y mujeres, y una prueba t de student de muestras pareadas para analizar la respuesta del clinostatismo, y paso al ortostatismo. El nivel de significancia se estableció en $p < 0,05$.

Para las correlaciones se empleó Pearson y la asociación se estableció de acuerdo al valor de r (no existe correlación $r = 0,0$; débil $r = < 0,1$; media $r = 0,11 - 0,5$; considerable $r = 0,51 - 0,75$; muy fuerte $r = 0,76 - 0,9$; y perfecto $r = 1$) (95).

El análisis estadístico del somatotipo se calculó por el método de Heath & Carter (156), donde se evaluaron los siguientes elementos:

1. El somatotipo promedio (los tres componentes del somatotipo por separado), Ec.

2.2.16

$$SM = \left[\frac{\sum \text{Endo}_n}{n}; \frac{\sum \text{Meso}_n}{n}; \frac{\sum \text{Ecto}_n}{n} \right] \quad \text{Ec. 2.2.16}$$

La distancia de dispersión del somatotipo (SDD), la cual permite determinar a distancia entre dos somatotipo; el SDD es estadísticamente significativo cuando su valor es mayor a dos unidades y se utilizó para determinar las diferencias entre hombres y mujeres. Para su cálculo se utilizó la Ec. 2.2.17

$$SDD = \sqrt{(3(X_1 - X_2)^2) + (Y_1 - Y_2)^2} \quad \text{Ec. 2.2.17}$$

Dónde: X_1 , Y_1 , X_2 y Y_2 son las coordenadas de los dos somatotipos y el valor 3 es una constante que convierte las unidades del eje X en unidades del eje Y.

2. El índice de dispersión del somatotipo (SDI), se utiliza para comprobar la homogeneidad de cada grupo, se utilizó para determinar el grado de dispersión de los datos en hombres y en mujeres; el SDI es estadísticamente significativo cuando es mayor a dos unidades y se establece con la Ec. 2.2.18

$$SDI = \frac{(\sum_{i=1}^n SDD_1)}{n} \quad \text{Ec. 2.2.18}$$

Dónde: SDD_1 es el valor de la distancia de dispersión en relación a un punto medio y n es

el número de sujetos del grupo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Desde el punto de vista ético los métodos empleados no tienen implicaciones para la salud, por lo que se clasifica como una investigación con riesgo mínimo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, todo lo consignado fue estrictamente privado y confidencial.

Al final del estudio a cada participante se le entregó un reporte detallado con los datos tomados (**Anexo 2**) y los resultados del análisis de composición corporal (**Anexo 3**), dichos resultados fueron discutidos de manera individual con los participantes donde además se dieron recomendaciones de mejoramiento.

RESULTADOS

COMPOSICIÓN CORPORAL:

En los hombres analizados se encontró un promedio de tejido adiposo de: $13,57 \pm 3,81\%$ evaluado por antropometría (Ant) y $18,95 \pm 5,99\%$ al evaluarse por bioimpedancia (Bio), en el caso de las mujeres los valores fueron superiores encontrándose: Ant: $29,21 \pm 9,00\%$ y Bio: $33,48 \pm 7,21\%$. La masa muscular en hombres fue: (Ant $51,45 \pm 6,34\%$ y Bio $40,56 \pm 3,48\%$) y en mujeres (Ant $39,88 \pm 7,01\%$ y Bio $25,85 \pm 3,14\%$). Figura 2.2.1.

El somatotipo promedio (Endo-Meso-Ecto) fueron en hombres: ($4,7 \pm 1,6$; $4,0 \pm 1,5$; $2,9 \pm 1,5$) con una SDI de 5,33 y en mujeres ($6,6 \pm 1,5$; $3,8 \pm 1,5$; $2,1 \pm 1,3$) con una SDI de 4,66, la somatocarta se encuentra en la Figura 2.2.2A, el gráfico de dispersiones y la distancia de la dispersión (SDD) están en la Figura 2.2.2B. Los datos completos de composición corporal para hombres y mujeres se encuentran en la Tabla 2.2.2.

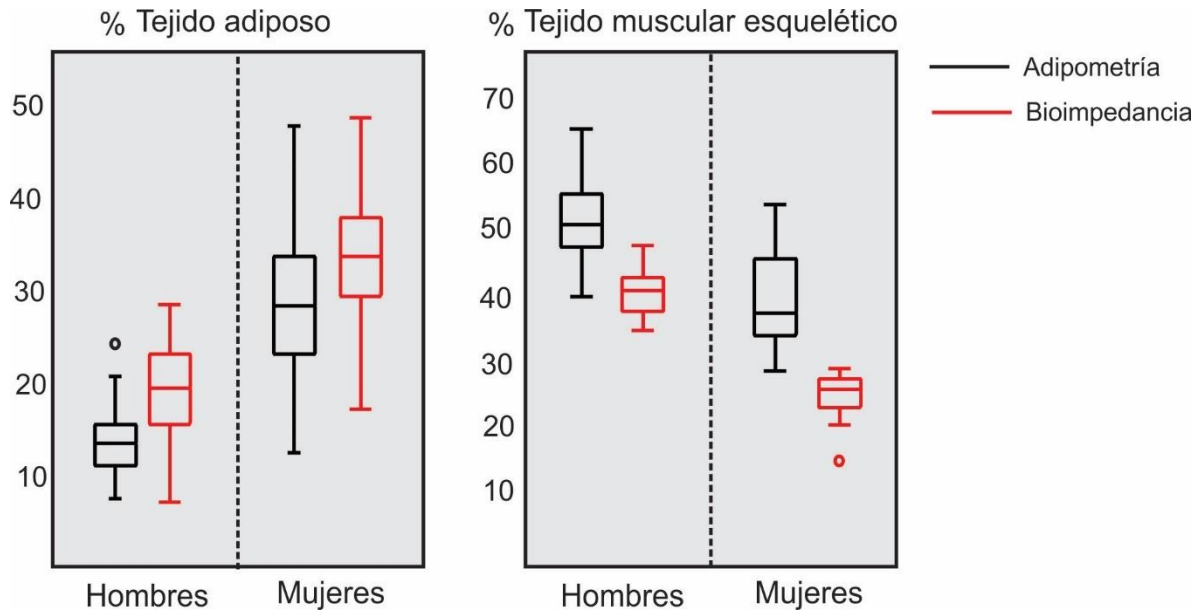


Figura 2.2.1. Diagrama de Cajas y bigotes del porcentaje de grasa y masa muscular en hombres y mujeres evaluado a través de antropometría y bioimpedancia.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:

El sistema nervioso autónomo se evaluó a través del comportamiento de:

La frecuencia cardiaca en reposo, la cual fue mayor en mujeres ($M = 75,6 \pm 11,1$), que en hombres ($H = 68,1 \pm 13,8$), siendo la única diferencia estadísticamente significativa entre géneros.

En el dominio del tiempo se analizó la RMSSD ($H = 80,9 \pm 45,8$ y $M = 64,9 \pm 36,7$, $p = 0,13$), la NN50 ($H = 118,0 \pm 58,7$ y $M = 103,8 \pm 68,4$, $p = 0,38$) y el pNN50 ($H = 42,4 \pm 22,9$ y $M = 34,0 \pm 22,6$, $p = 0,15$), sin diferencias estadísticamente significativas entre género.

En el dominio de la frecuencia %HF ($H = 0,4 \pm 0,2$ y $M = 0,4 \pm 0,2$, $p = 0,76$) y LF/HF ($H = 1,0 \pm 0,7$ y $M = 1,0 \pm 0,8$, $p = 0,96$). Y en el análisis no lineal SD1 ($H = 22,0 \pm 12,7$ y $M = 20,9 \pm 17,2$, $p = 0,13$) y SD2 ($H = 87,5 \pm 39,5$ y $M = 77,9 \pm 34,8$, $p = 0,38$). Los resultados completos del análisis de la variabilidad se encuentran en la Tabla 2.2.3.

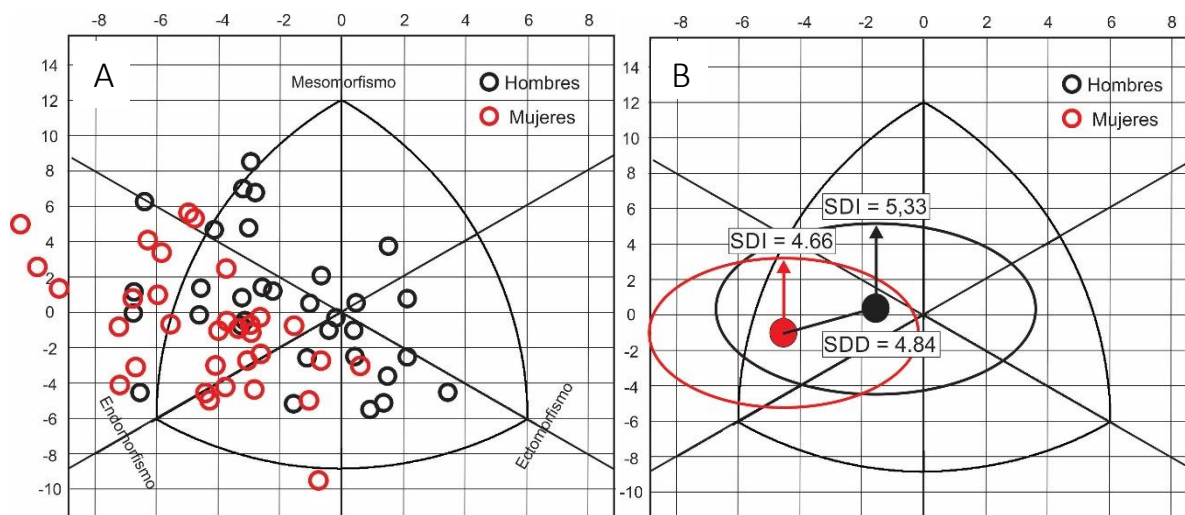


Figura 2.2.2A. Somatocarta para todos los participantes, 2.1.2B. Gráfico de dispersión de los resultados en hombres y mujeres y distancia de dispersión de los datos entre géneros.

Tabla 2.2.2. Resultados de las variables antropométricas

Variable	Hombres n = 31		Mujeres n = 32		p valor	IC (95%)
	Rango	Media±DE	Rango	Media±DE		
Peso (Kg)	56,0 -85,0	68,8±7,4	41,3 - 80,3	58,3±7,4	0,00 [£]	6,8 - 14,2
Talla (cm)	165 -197	175,5±6,6	150 - 170	161,6±4,7	0,00 [£]	11,0 - 16,8
Perímetro Abdominal (cm)	68,0 -97,0	83,5±7,1	65,0 - 92,0	79,0±6,4	0,01 [£]	1,1 - 7,9
% Grasa Antropometría	7,4 - 24,2	13,6±3,8	12,5 - 47,8	29,2±9,0	0,00 [£]	-19,1 - (-12,1)
% Músculo Antropometría	40,4 - 65,6	51,4±6,3	29,1 - 54,2	39,9±7,0	0,00 [£]	8,2 - 14,9
% Hueso Antropometría	11,5 - 19,7	15,5±2,0	11,6 - 18,4	14,7±1,6	NS	-0,1 - 1,7
% Grasa Bioimpedancia	7,2 - 28,6	18,9±6,0	17,3 - 48,8	33,5±7,2	0,00 [£]	-17,9 - (-11,2)
Visceral Bioimpedancia	1,0 - 10,0	4,5±2,6	1,0 - 7,0	3,6±1,2	NS	-0,1 - 2,0
% Músculo Bioimpedancia	35,2 - 47,6	40,6±3,5	15,7 - 29,6	25,9±3,1	0,00 [£]	13,0 - 16,4
Endomorfismo	1,7 - 8,2	4,7±1,6	3,5 - 9,6	6,6±1,5	0,00 [£]	-2,7 - (-1,1)
Mesomorfismo	1,3 - 7,0	4,0±1,5	0,4 - 7,1	3,8±1,5	NS	-0,5 - 1,0
Ectomorfismo	0,6 -5,4	2,9±1,5	-0,6 - 5,3	2,1±1,3	0,04 [¥]	0,0 - 1,5

DE = Desviación Estándar, NS = No significativo, £ = $p < 0,01$, ¥ = $p < 0,05$.

Durante el cambio de posición de clinostatismo a ortostatismo hubo un aumento significativo en hombres y en mujeres de las variables asociadas a respuesta simpática (FC, LF/HF e ISC) y una disminución de las variables asociadas a la respuesta parasimpática (RMSSD, NN50, pNN50, HF, SD1 e IVC), sin cambios significativos en SD2. Tabla 2.2.4. y Figura 2.2.3A. para hombres, y 2.2.3B. para mujeres.

Tabla 2.2.3. Resultados de las variables utilizadas para analizar la actividad del sistema nervioso autónomo, resultados en decúbito supino.

Variable	Hombres n = 31		Mujeres n = 32		p valor	IC (95%)
	Rango	Media±DE	Rango	Media±DE		
FC	43,5 - 95,0	68,1±13,8	50,1 - 108,4	75,6±11,1	0,02 [¥]	-13,8 - -1,2
RMSSD	14,3 - 183,2	80,9±45,8	11,7 - 140,6	64,9±36,7	0,13	-5,0 - 37,0
NN50	0,0 - 218	118,0±58,7	0,0 - 215	103,8±68,4	0,38	-17,9 - 46,3
pNN50	0,0 - 79,2	42,4±22,9	0,0 - 71,2	34,0±22,6	0,15	-3,2 - 19,8
LF/HF	0,2 - 3,0	1,0±0,7	0,2 - 3,6	1,0±0,8	0,96	-0,4 - 0,4
%HF	0,1 - 0,8	0,4±0,2	0,0 - 0,7	0,4±0,2	0,76	-0,1 - 0,1
HFun	0,3 - 0,8	0,6±0,2	0,2 - 0,9	0,6±0,2	0,89	-0,1 - 0,1
SD1	10,1 - 129,8	57,3±32,5	8,3 - 99,6	45,9±26,0	0,13	-3,5 - 26,2
SD2	23,4 - 169,7	95,9±34,8	31,3 - 161,4	89,1±32,6	0,42	-8,9 - 25,1
ISC	1,0 - 3,7	2,0±0,7	1,0 - 6,0	2,3±1,0	0,10	0,0 - 0,2
IVC	2,4 - 4,3	3,6±0,4	2,6 - 4,2	3,5±0,4	0,26	-0,1 - 0,3

FC = Frecuencia Cardiaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50 = Número de complejos normales con diferencia de más de 50 mseg. pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 mseg, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardiaco, IVC = Índice Vagal cardiaco, DS = Desviación Estándar, NS = No significativo, £ = $p < 0,01$, ¥ = $p < 0,05$.

Tabla 2.2.4. Comparación de los resultados de variabilidad de la frecuencia cardiaca entre posición supino (clinostatismo) y posición de pie (ortostatismo).

	HOMBRES			MUJERES		
	Clinost	Ortost	Dif (%)	Clinost	Ortost	Dif (%)
FC	68,1±13,8	85,5±15,5	17,4(+26,8)	75,6±11,1	91,6±14,0	16,0 (+21,1)
RMSSD	80,9±45,8	30,9±17,9	-50,0(-54,1)	64,9±36,7	24,2±29,5	-35,4(-50,4)
NN50	118,0±58,7	34,1±33,7	-84,0(-68,6)	103,8±68,4	39,6±30,9	-72,9(-69,4)
pNN50	42,4±22,9	11,1±12,6	-31,3(-74,3)	34,1±22,6	14,8±9,7	-24,3(-74,2)
LF/HF	1,0±0,7	6,3±4,1	5,3(+1066,5)	1,0±0,8	4,8±5,1	4,1(+759,8)
%HF	0,4±0,2	0,1±0,1	-0,3(-63,5)	0,4±0,2	0,1±0,1	-0,2(-58,5)
HFun	0,6±0,2	0,2±0,1	-0,4(-64,8)	0,6±0,2	0,2±0,2	-0,3(-54,5)
SD1	57,3±32,5	22,0±12,7	-35,3(-61,6)	45,9±26,0	20,9±17,2	-25,0(-54,4)
SD2	95,9±34,8	87,5±39,5	-8,3(-8,8)	89,1±32,6	77,9±34,8	-11,2(-12,6)
ISC	2,0±0,7	4,5±1,8	2,55(130,2)	2,3±1,0	4,4±1,2	2,1 (90,4)
IVC	3,6±0,4	3,2±0,4	-0,5(-12,6)	3,5±0,4	3,1±0,4	-0,4(-12,0)

Clinost = Clinostatismo, Ortost = Ortostatismo, FC = Frecuencia Cardiaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50 = Número de complejos normales con diferencia de más de 50 msec. pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 msec, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardíaco, IVC = Índice Vagal cardíaco., Dif = Diferencia

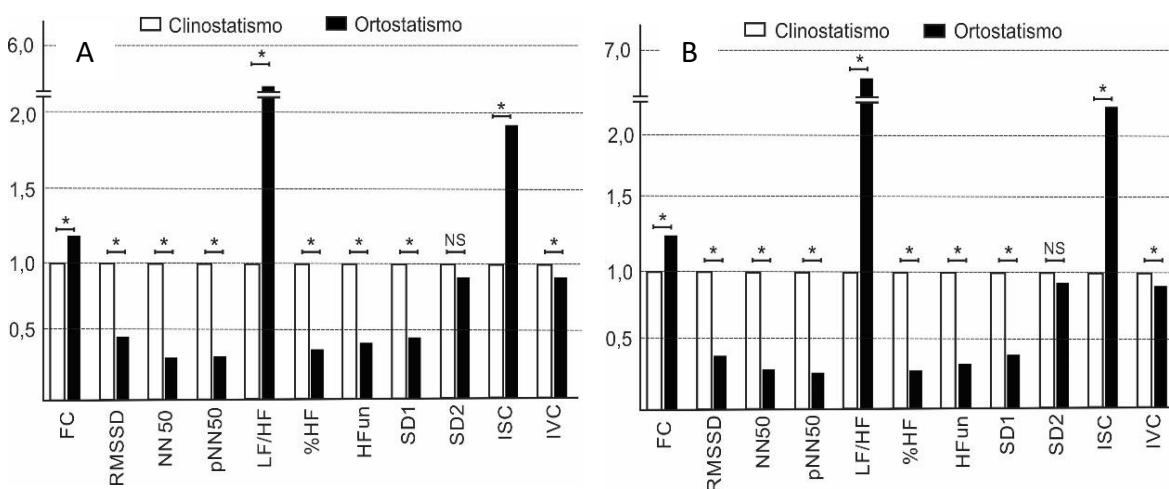


Figura 2.2.3. Representación gráfica de los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca al cambiar de clinostatismo a ortostatismo, A. Respuesta en los hombres y B. Respuesta en las Mujeres. * $p < 0,01$, Unidades normalizadas a la respuesta en posición supino, NS = No significativo.

RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES:

Se analizó la relación existente entre los valores de tejido adiposo (encontrados por antropometría y bioimpedancia), el tejido adiposo visceral y el componente endomórfico del somatotipo. Se encontró una relación $r = 0,95$ en hombres y $r = 0,96$ en mujeres entre el componente endomórfico y el porcentaje de grasa evaluado por antropometría. Entre grasa por antropometría y por Bioimpedancia la relación fue menor pero significativa, $r = 0,77$ en hombres y $0,74$ en mujeres. La grasa visceral se correlacionó mejor con la grasa por bioimpedancia ($r = 0,82$ en hombres y $r = 0,86$ en mujeres) que por antropometría ($r = 0,67$ en hombres y $r = 0,63$ en mujeres).

El gráfico de dispersión y las relaciones para hombres y mujeres se encuentran en la Figura 2.2.4., los datos marcados en color negro corresponden a los hombres y los de color rojo a las mujeres.

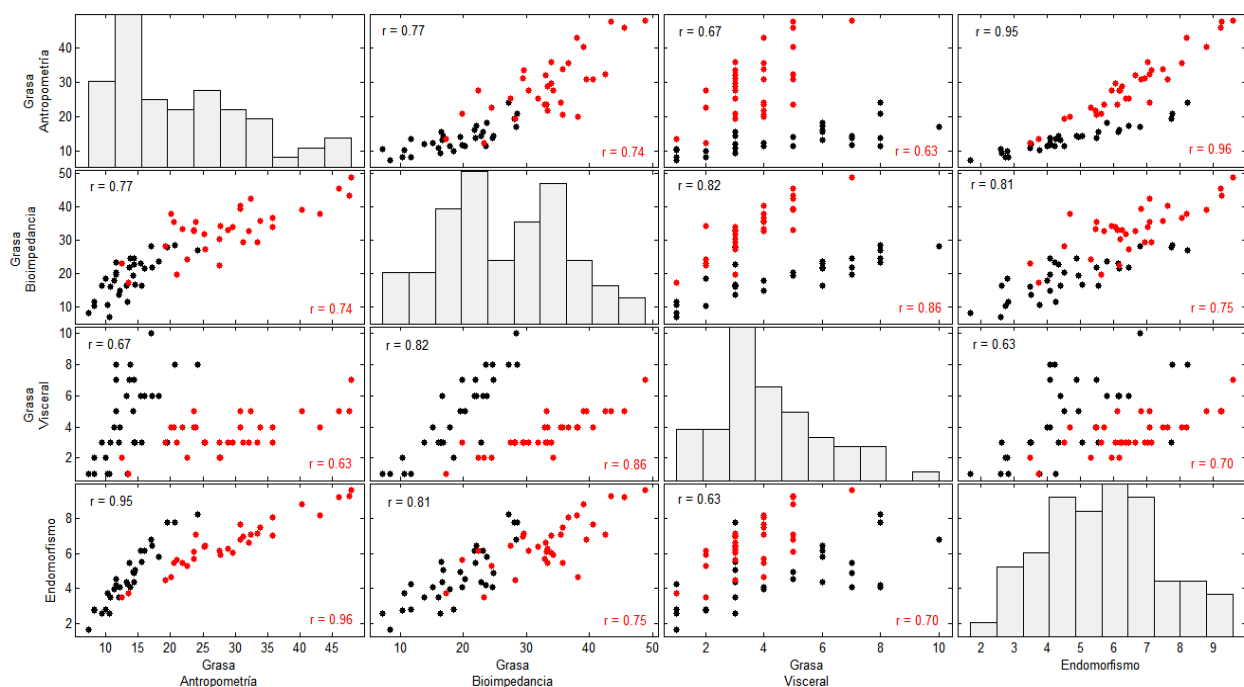


Figura 2.2.4. Dispersión y relaciones entre las variables analizadas de la composición corporal, los datos en negro corresponden a los hombres y los datos en rojo a las mujeres.

El estudio de las relaciones asociadas a la VFC mostró que: La RMSSD, el porcentaje de HF, la SD1 y el Índice Vagal cardiaco (IVC), las cuales son variables asociadas al estudio de la actividad parasimpática, presentaron relaciones significativas entre sí, siendo la relación entre RMSSD y SD1 = 1,0 tanto en hombres como en mujeres. La relación entre el %HF y el RMSSD fue $r = 0,69$ en hombres y $r = 0,52$ en mujeres, con la SD1 $r = 0,69$ en hombres y $r = 0,52$ en mujeres y con el IVC $r = 0,58$ en hombres y $r = 0,46$ en mujeres. Figura 2.2.5.

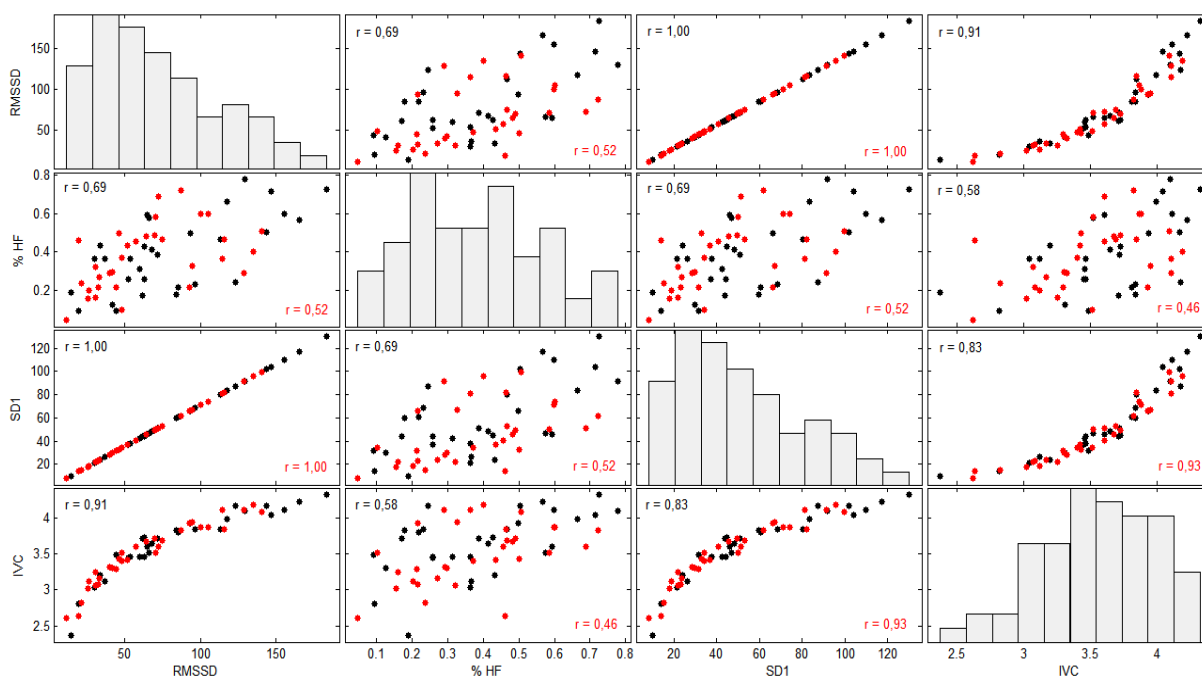


Figura 2.2.5. Dispersión y relaciones entre las variables analizadas en la VFC que se han identificado como respuestas del sistema nervioso simpático, los datos en negro corresponden a los hombres y los datos en rojo a las mujeres.

Al analizar la relación de la CC con la VFC se encontró que en hombres hay una relación directamente proporcional entre la masa muscular evaluada por antropometría con las variables que representan la actividad parasimpática: RMSSD ($0,40$; $p < 0,05$), SD1 ($0,40$; $p < 0,05$), e IVC ($0,46$; $p < 0,05$), mientras que las variables: grasa por bioimpedancia y grasa visceral se asocian más a variables simpáticas como el aumento de la relación LF/HF ($0,36$;

$p < 0,05$ y $0,46$; $p < 0,05$ respectivamente), los componentes del somatotipo no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. El ISC es proporcional a la grasa ($0,36$; $p < 0,05$) e inversamente proporcional a la masa muscular ($-0,41$; $p < 0,05$), Tabla 2.2.5.

En las mujeres las relaciones no fueron estadísticamente significativas excepto con la relación directa entre la frecuencia cardiaca y el porcentaje de grasa por antropometría ($0,35$; $p < 0,05$), e inversamente proporcional entre la frecuencia cardiaca y la masa muscular por antropometría ($0,42$; $p < 0,05$). Tabla 2.2.6.

El cambio de posición de clinostatismo a ortostatismo en hombres demostró que más masa muscular se relaciona con una mayor amplitud de la respuesta del sistema nervioso tanto simpático como parasimpático, dado por relaciones positivas entre las variables y que más tejido adiposo se relaciona con una menor respuesta del sistema nervioso autónomo (SNS y SNP) dado por relaciones negativas; estas relaciones fueron más evidentes en hombres Tabla 2.2.7. y Tabla 2.2.8.

Tabla 2.2.5. Correlación entre las variables de composición corporal y actividad autonómica en hombres

		FC	RMSSD	pNN50	LF/HF	HFun	SD1	ISC	IVC
% Grasa (A)	r	-0,06	-0,25	-0,25	0,27	-0,33	-0,25	0,36	-0,19
	p	0,75	0,17	0,17	0,15	0,07	0,17	0,04*	0,31
% Músculo (A)	r	-0,43	0,40	0,45	-0,18	0,25	0,40	-0,41	0,46
	p	0,02*	0,02*	0,01*	0,34	0,17	0,02*	0,02*	0,01*
% Grasa (B)	r	-0,27	-0,08	-0,08	0,36	-0,36	-0,08	0,08	-0,01
	p	0,14	0,68	0,68	0,05*	0,04*	0,68	0,45	0,97
Grasa Visceral (B)	r	-0,35	-0,08	-0,08	0,46	-0,46	-0,08	0,05	0,04
	p	0,05*	0,66	0,68	0,01*	0,01*	0,66	0,54	0,82
% Músculo (B)	r	0,16	0,13	0,16	-0,36	0,36	0,13	0,18	0,16
	p	0,40	0,49	0,39	0,05*	0,04*	0,49	0,33	0,38
Endomor	r	-0,13	-0,17	-0,18	-0,14	0,21	-0,20	0,22	-0,10
	p	0,48	0,37	0,34	0,56	0,26	0,29	0,15	0,60

(A) = Antropometría, (B) = Bioimpedancia, Endomor = Endomorfismo, FC = Frecuencia Cardiaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 mseg, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardiaco, IVC = Índice Vagal cardiaco, * = diferencia estadísticamente significativa

Tabla 2.2.6. Correlación entre las variables de composición corporal y actividad autonómica en Mujeres

		FC	RMSSD	pNN50	LF/HF	HFun	SD1	ISC	IVC
% Grasa (A)	r	0,35	-0,14	-0,03	-0,04	0,15	0,02	0,13	0,01
	p	0,05*	0,45	0,88	0,81	0,42	0,92	0,48	0,94
% Músculo (A)	r	-0,42	0,21	0,16	-0,11	0,16	-0,14	-0,08	-0,12
	p	0,02*	0,24	0,39	0,54	0,38	0,44	0,93	0,51
% Grasa (B)	r	0,26	-0,18	-0,02	0,04	0,04	0,21	0,03	0,23
	p	0,14	0,32	0,93	0,82	0,81	0,24	0,72	0,21
Grasa Visceral (B)	r	0,13	-0,07	0,06	0,08	0,08	-0,18	0,05	-0,20
	p	0,48	0,72	0,75	0,66	0,66	0,32	0,77	0,27
% Músculo (B)	r	-0,25	0,04	-0,09	-0,09	-0,01	-0,07	-0,02	-0,06
	p	0,18	0,84	0,64	0,62	0,94	0,72	0,93	0,76
Endomor	r	0,28	-0,11	-0,02	-0,03	0,15	-0,11	0,05	-0,08
	p	0,11	0,56	0,94	0,88	0,43	0,55	0,78	0,65

(A) = Antropometría, (B) = Bioimpedancia, Endomor = Endomorfismo, FC = Frecuencia Cardiaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 mseg, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardiaco, IVC = Índice Vagal cardiaco, * = diferencia estadísticamente significativa

DISCUSIÓN

Los resultados muestran una adecuada correlación entre bioimpedancia (Bio) y la antropometría (Ant) en la evaluación del tejido adiposo ($r = 0,88$ en conjunto para hombres y mujeres), con una media superior para la Bio. Estos resultados son acordes a los anteriormente publicados por Rutherford et al. en 2011, también en adultos jóvenes donde se encontró una $r = 0,69$ al comparar la Bio con Ant por 3 pliegues y $r = 0,73$ en 7 pliegues (144). El porcentaje de grasa en hombres por antropometría es calificado por el *American Colleague of Sports Medicine (ACSM)* como debajo del promedio para la edad, lo cual es equivalente a percentil 65 calificándolo como bueno, mientras que en las mujeres, es calificado en el percentil 15 que es muy alto para la edad (157).

Tabla 2.2.7. Correlación entre las variables de composición corporal y la magnitud de cambio en la maniobra ortostática en Hombres

		FC	RMSSD	NN50	Pnn50	LF/HF	HFun	SD1	SD2	ISC	IVC
% Grasa (A)	r	0,07	-0,29	-0,30	-0,28	-0,27	-0,35	-0,29	0,00	-0,27	-0,27
	p	0,70	0,11	0,10	0,13	0,14	0,06	0,11	0,98	0,12	0,12
% Músculo (A)	r	-0,32	0,26	0,22	0,24	-0,07	0,16	0,26	0,24	0,10	0,14
	p	0,08	0,16	0,25	0,20	0,71	0,35	0,16	0,17	0,48	0,55
% Grasa (B)	r	0,17	-0,17	-0,25	-0,18	-0,26	-0,38	-0,17	0,06	-0,34	-0,28
	p	0,36	0,35	0,17	0,32	0,15	0,04*	0,36	0,69	0,24	0,15
Grasa Visceral (B)	r	-0,09	-0,27	-0,41	-0,32	-0,43	-0,55	-0,27	-0,09	-0,35	0,45
	p	0,62	0,14	0,02*	0,08	0,02*	0,00*	0,14	0,50	0,05	0,02*
% Músculo (B)	r	-0,20	0,15	0,24	0,18	0,11	0,32	0,15	0,08	0,23	0,22
	p	0,29	0,41	0,20	0,33	0,57	0,08	0,41	0,69	0,21	0,26
Endomor	r	0,03	-0,26	-0,24	-0,20	-0,32	-0,34	-0,26	0,05	-0,34	-0,24
	p	0,88	0,16	0,21	0,27	0,08	0,06	0,17	0,75	0,03*	0,14

(A) = Antropometría, (B) = Bioimpedancia, Endomor = Endomorfismo, FC = Frecuencia Cardíaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50 = Número de complejos normales con diferencia de más de 50 msec. pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 msec, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardíaco, IVC = Índice Vagal cardíaco, * = diferencia estadísticamente significativa.

Al establecer la masa muscular por los diferentes métodos también se encontró una relación (analizados en conjunto hombres y mujeres) de $r = 0,67$, con un valor superior en la cuantificación por Ant tanto en hombres como en mujeres. Esto seguramente se relaciona con los diversos niveles de error en los procedimientos, a pesar de esto, la bioimpedancia sigue siendo un método fiable al establecer la composición corporal incluso en condiciones patológicas (158). El porcentaje de masa muscular en los hombres fue alto, mientras que en las mujeres es considerado normal (157).

Tabla 2.2.8. Correlación entre las variables de composición corporal y la magnitud de cambio en la maniobra ortostática en Mujeres

		FC	RMSSD	NN50	Pnn50	LF/HF	HFun	SD1	SD2	ISC	IVC
% Grasa (A)	r	-0,19	-0,16	0,03	-0,05	-0,25	-0,11	-0,16	-0,09	-0,14	-0,13
	p	0,30	0,39	0,82	0,81	0,17	0,58	0,38	0,56	0,79	0,31
% Músculo (A)	r	0,10	0,16	0,02	0,08	0,20	0,24	0,16	0,09	0,15	0,14
	p	0,62	0,38	0,98	0,66	0,27	0,20	0,38	0,66	0,41	0,41
% Grasa (B)	r	-0,27	-0,34	-0,12	-0,17	-0,31	-0,17	-0,34	-0,29	-0,23	-0,38
	p	0,12	0,06	0,50	0,35	0,08	0,36	0,06	0,09	0,08	0,04*
Grasa Visceral (B)	r	-0,48	-0,28	-0,13	-0,16	-0,33	-0,22	-0,28	-0,21	-0,29	-0,37
	p	0,01*	0,12	0,49	0,39	0,07	0,23	0,12	0,12	0,49	0,05*
% Músculo (B)	r	0,17	0,08	-0,06	-0,03	0,25	0,08	0,08	0,23	-0,12	0,22
	p	0,43	0,68	0,76	0,89	0,17	0,75	0,68	0,13	0,51	0,17
Endomor	r	-0,30	-0,20	-0,02	-0,10	-0,27	-0,15	-0,20	-0,01	-0,16	-0,16
	p	0,07	0,27	0,90	0,57	0,14	0,46	0,26	0,20	0,80	0,18

(A) = Antropometría, (B) = Bioimpedancia, Endomor = Endomorfismo, FC = Frecuencia Cardíaca, RMSSD = Promedio de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas, NN50 = Número de complejos normales con diferencia de más de 50 mseg. pNN50 = porcentaje de latidos con diferencia de más de 50 mseg, LF = Baja frecuencia, HF = Alta frecuencia, un = unidades normalizadas, SD = Desviación estándar en el diagrama de Poincare, ISC = Índice simpático Cardíaco, IVC = Índice Vagal cardíaco, * = diferencia estadísticamente significativa

El gráfico de Bland Altman (159) que relaciona el comportamiento de los datos de porcentaje de grasa encontrados por bioimpedancia y por antropometría se encuentra en la Figura 2.2.6., y para la comparación de los resultados de porcentaje de masa muscular en la Figura 2.2.7.; allí se observa que los métodos utilizados para la evaluación de la composición corporal tienen un grado de acuerdo aceptable, sin embargo hay datos que se salen claramente del intervalo de confianza, los cuales representan esos individuos en donde los dos métodos difieren considerablemente.

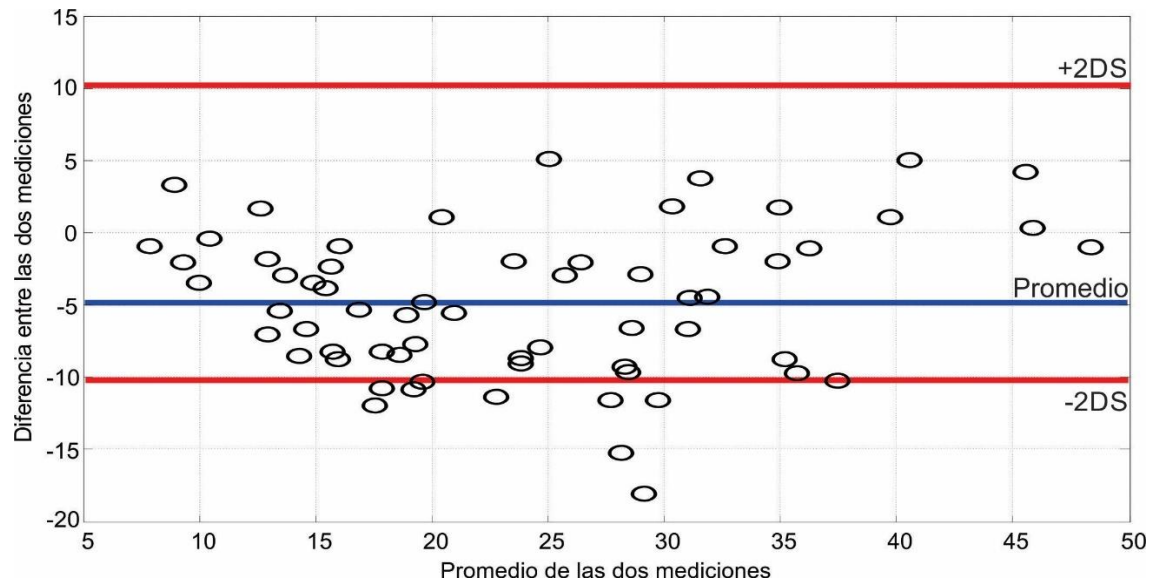


Figura 2.2.6. Gráfico de Bland Altman, para la comparación de las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación del porcentaje de grasa.

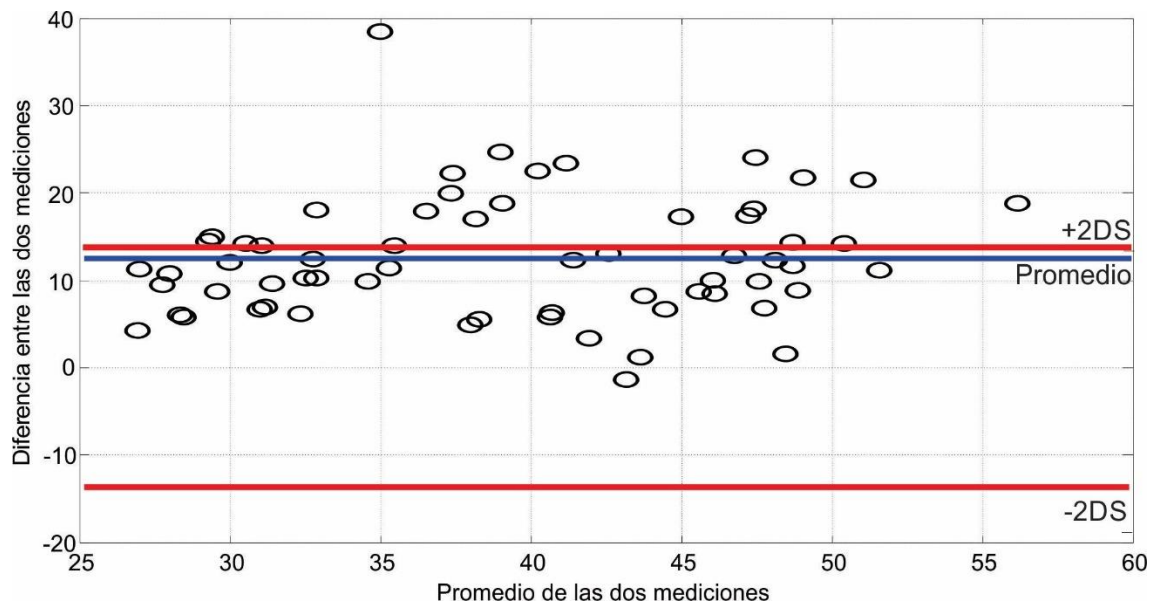


Figura 2.2.7. Gráfico de Bland Altman, para la comparación de las diferencias entre los resultados encontrados por bioimpedancia y antropometría para la evaluación de la masa muscular

En el estudio de la VFC existen diversos abordajes, una vez más este estudio demostró que estos métodos se encuentran relacionados entre sí y que su utilización depende de las necesidades y del tiempo de análisis, esto significa que para estudios de corto tiempo se sugieren análisis de la frecuencia y no lineales, más que los análisis de estudio en el tiempo (108).

Estudios previos han demostrado una relación entre el índice de masa corporal y la actividad autonómica, encontrando una relación inversamente proporcional con la señal HF (143), mientras que otros estudios evidencian la relación pero en la reducción del pNN50 y el RMSSD (160). Dado que el índice de masa corporal puede verse modificado por cambios de peso asociados al aumento de la masa muscular o aumentos del tejido adiposo este estudio no utilizó el IMC para el análisis, sino los cambios en la CC.

De otra parte, en adultos de edad promedio 41 ± 11 años se han reportado asociaciones inversamente proporcionales entre el perímetro abdominal y parámetros de actividad vagal como el RMSSD, resultados estos más significativos en hombres $r = -0,32$ que en mujeres $r = -0,23$ (161), analizando el perímetro abdominal en nuestros datos se encontró una relación entre perímetro abdominal y RMSDD $r = -0,17$ en hombres y $r = -0,07$ en mujeres, que no son significativos, esta disminución en la relación se asocia probablemente a la edad de los participantes quienes al ser más jóvenes tienen menor perímetro abdominal.

Otro estudio, que no utilizó porcentaje grasa demostró que existe una relación inversa entre la sumatoria de los pliegues y la HFun ($r = -0,46$), esto en jóvenes de raza negra (162); en nuestro caso la sumatoria de pliegues tampoco fue significativa: $r = -0,25$ en hombres y $r = 0,13$ en mujeres, y por lo tanto no se tuvo en cuenta, ya que por sí solos no constituyen un adecuado marcador de composición corporal.

Por último, un grupo de investigadores evaluó el porcentaje de tejido adiposo por bioimpedancia en una población con promedio de edad de 40 años y encontró una relación menor actividad de RMSSD $r = -0,35$, sin cambios significativos en parámetros

como la HF (142). En nuestro caso los datos que más relacionaron al tejido adiposo fueron el análisis en la frecuencia y el no lineal.

Cuando se relacionó el porcentaje de masa muscular con la actividad autonómica se observó que ésta tiene una relación directamente proporcional con la respuesta parasimpática, al igual que el tejido adiposo es directamente proporcional a la actividad simpática, Éstas relaciones fueron significativas en hombres, pero no así en mujeres (Tablas 2.1.4 y 2.1.5). Muy poco se ha publicado sobre la relación entre masa muscular y actividad del sistema nervioso autónomo. Un grupo de investigadores coreanos encontró un aumento de la actividad parasimpática en individuos obesos y no obesos con altos porcentajes de masa muscular evaluados por bioimpedancia (163). No existen trabajos que hayan relacionado el somatotipo con la actividad del SNA, sin embargo, tampoco en este estudio se encontraron relaciones significativas.

Uno de los hallazgos más representativos son las diferencias de género, ya que la influencia de la composición corporal es muy evidente en hombres, pero no así en mujeres. Un reciente metanálisis reunió el análisis de 172 estudios en donde se estudiaron diferencias de género, dentro de los resultados se encontró un mayor promedio de frecuencia cardíaca, y en la mayoría de los estudios un predominio de la actividad parasimpática (164). Comparado con nuestros resultados efectivamente se encontró un aumento en el promedio de la frecuencia cardíaca, sin otras diferencias. Probablemente el hecho de que no haya diferencia está asociado a la edad de las participantes, ya que los resultados demostraron mayor predominio de HF en la adultez premenopáusica, mientras que las mujeres posmenopáusicas presentaron una menor HF y mayor LF y relación LF/HF (165).

Otro elemento a considerar entorno de las diferencias de género está asociado a la fase del ciclo menstrual, ya que la evidencia ha mostrado un incremento leve de la actividad LFun y de la relación LF/HF en la fase luteal, mientras que también es observable un aumento leve de la actividad de HFun en la fase folicular, sugiriendo una actividad simpática aumentada en la fase luteal (166). Estos hallazgos son explicados especialmente

por el efecto que tiene un mayor nivel de estrógenos a nivel del hipotálamo (167), de forma similar al efecto que en los hombres tiene un mayor nivel de andrógenos (168).

La respuesta autonómica secundaria al cambio de posición es igual a la descrita en trabajos previos, donde se presenta un incremento de la actividad simpática dado por un aumento de la FC, LF, LF/HF e ISC y una reducción de la actividad parasimpática (menor RMSSD, HF, SD1 e IVC) (169). También han sido estudiado como en respuesta al ejercicio físico las personas entrenadas tienen un porcentaje de respuesta mayor, tanto en indicadores de actividad simpática, como parasimpática (170), algo interesante ya que este estudio generó los mismos resultados pero en respuesta a una mayor masa muscular.

Los hallazgos encontrados entre CC – SNA pueden ser entendidos por dos fenómenos: El efecto del ejercicio físico, el cual a la vez que produce cambios en la CC, también tiene un impacto sobre el sistema nervioso autónomo, de esta forma, el entrenamiento se refleja en menores valores de frecuencia cardíaca y aumentos de RMSSD y HF (mayor actividad parasimpática) (171). Dentro de los mecanismos fisiológicos propuestos en la relación ejercicio físico – sistema nervioso autónomo está la menor concentración de: renina y Angiotensina II (172), catecolaminas y receptores adrenérgicos tipo Beta (173) y por otro lado, la mayor expresión de Óxido Nítrico (NO) (174) y de acetilcolina cardíaca (175). Estas adaptaciones en conjunto se asocian al aumento de la actividad vagal y la supresión simpática.

Por otra parte, se propone que la producción de hormonas tanto del tejido adiposo como del músculo esquelético puede modular las respuestas autonómicas de manera directa. A nivel del tejido adiposo hormonas como la leptina tienen un efecto sobre la actividad simpática renal (176), además, la leptina tiene receptores sobre el hipotálamo (núcleo arcuato) donde su función primordial es regular el apetito, aunque podría relacionarse con áreas de control autónomo (177) y sobre el núcleo del tracto solitario donde puede estimular la actividad simpática (178). El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) es producido por células del sistema inmune y en el tejido adiposo especialmente por la grasa visceral. El TNF α puede interactuar a nivel hipotalámico facilitando la liberación de

neurotransmisores excitatorios (74) o modulando las respuestas del cuerpo carotideo (179). De otra parte, los ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma se aumentan en proporción al tejido adiposo y tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica aumentando la presión arterial (180), a la vez que reduce la sensibilidad del reflejo barorreceptor (181), varias otras sustancias se han identificado pero sus relaciones son menos claras como el angiotensinógeno o la adiponectina (182).

En cuanto a las miokinas (hormonas musculares), menos se conoce, es claro que el músculo actúa como agente antiinflamatorio inhibiendo la liberación de TNF α (183), en este proceso es probable que participe la IL-15, una miokina que se produce con el ejercicio y que genera un efecto antiinflamatorio al reducir la concentración de TNF α (184), favoreciendo de manera indirecta una reducción de la actividad simpática. Se supone que miokinas como el Factor de Crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), pueden tener una eventual interacción con respuestas hipotalámicas (185) y el Factor de Crecimiento derivado del cerebro (BDNF) que tiene un potencial efecto en la expresión de acetilcolina en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso parasimpático y aunque menos claro probablemente un efecto a nivel central (186). Un resumen de las interacciones propuestas entre composición corporal y la respuesta del sistema nervioso autónomo se encuentran en la Figura 2.2.8.

CONCLUSIÓN Y APOORTE A LA TESIS

Los estudios de composición corporal han sido una herramienta útil en la evaluación de deportistas y de forma más reciente en la evaluación clínica de pacientes, esto es debido al papel que juega el tejido adiposo y la masa muscular en la regulación fisiológica a diversos niveles. Los resultados de este estudio demuestran que el tejido adiposo tiene relación con una mayor actividad del sistema nervioso simpático y una reducción de la actividad parasimpática, pero que la masa muscular puede ser un determinante aún más importante en el control autonómico favoreciendo la actividad parasimpática y reduciendo la simpática. Estos resultados sugieren que, por diversos mecanismos,

probablemente algunos de ellos de tipo hormonal, es posible modular las respuestas del sistema nervioso autónomo al hacer modificaciones de la composición corporal.

Debido a que el tejido adiposo está relacionado con una mayor actividad inflamatoria y la masa muscular a un estado antiinflamatorio, estos resultados sugieren de manera preliminar que la composición corporal debe ser considerada al momento de desarrollar el modelo matemático que vincule inflamación y sistema nervioso autónomo.

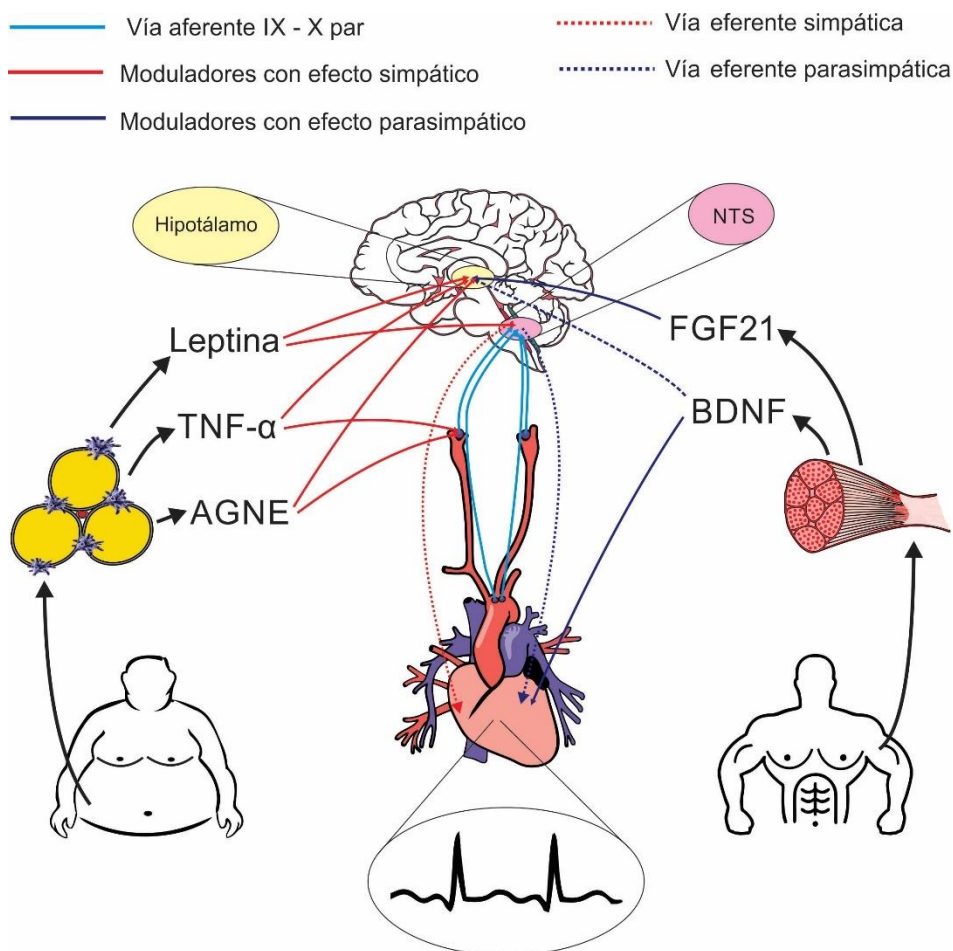


Figura 2.2.8. Esquema representativo del papel de las Adipocinas y las Miocinas en la regulación del sistema nervioso autónomo, TNF α = Factor de Necrosis Tumoral, AGNE = Ácidos grasos no esterificados, FGF21 = Factor de crecimiento fibroblástico 21, BDNF = Factor Neurotrófico derivado del cerebro, NTS = Núcleo del tracto solitario.

2.3. MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

INTRODUCCIÓN

La inflamación representa una respuesta protectora de los tejidos ante un daño, se basa en la activación del sistema inmune el cual genera respuestas en diversos tejidos, las respuestas inflamatorias pueden ser agudas o crónicas y se caracterizan por el incremento en el plasma de citoquinas producidas en su mayoría por el sistema inmune (39). Dentro de los marcadores inflamatorios más reconocidos se encuentran: el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), la Interleucina 6 (IL-6), la Proteína C Reactiva (PCR), moléculas de adhesión celular vascular tipo 1 (VCAM-1), moléculas de adhesión intersticial (ICAM-1), el inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI-1), fibrinógeno, P-selectina entre otros (187).

De forma reciente se ha planteado que los “clásicos” marcadores inflamatorios son inespecíficos, así pues la IL-6 considerada durante mucho tiempo una sustancia de características inflamatorias ahora parece tener propiedades antiinflamatorias gracias a que el músculo esquelético produce IL-6 en respuesta al ejercicio (188). Actualmente se viene planteado que el verdadero marcador inflamatorio es su receptor soluble (sIL6R), encontrándose que en algunas ocasiones, este se eleva más rápido y en mayor proporción que la misma IL-6; evidencia del papel del sIL6R se ha encontrado en pacientes con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (189) y en pacientes infartados con un menor grado de reperfusión (190). Al aumentar los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (191), en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (192), en mujeres con alteraciones de la salud vascular (193), en procesos infecciosos virales como los producidos por Influenza (194) e incluso en pacientes con fractura de cadera que desarrollan Delirium (195).

En el caso del TNF α , este se aumenta en múltiples procesos inflamatorios incluyendo la obesidad (196), la actividad del TNF α se da a través de receptores de membrana denominados TNFR, (tipo 1 y tipo 2), sin embargo, estos receptores se encuentran

también en su forma soluble y una vez más sus concentraciones plasmáticas elevadas se encuentran asociadas a enfermedades crónicas, especialmente aquellas que se encuentran en estadios avanzados como el Lupus eritematoso sistémico (197), falla renal crónica avanzada (198), Infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular (199) y enfermedades inflamatorias intestinales tipo enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa (200) entre otras, siendo considerado para muchos autores un marcador de inflamación más sensible que el TNF α .

Aunque el tejido adiposo es un importante productor de hormonas de carácter inflamatorio, también se encarga de producir una hormona importante en los procesos de regulación energética denominada adiponectina (201), sin embargo, paradójicamente las concentraciones de adiponectina se reducen en pacientes obesos y precisamente es esta reducción la que se asocia a un mayor estado inflamatorio (202).

Aunque existe evidencia que relaciona el comportamiento de diversos marcadores inflamatorios con cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), estos se han originado en citoquinas como el TNF α y la IL-6 (203). Poco se ha descrito sobre el posible efecto de los receptores solubles en órganos blanco, ya que en teoría es posible producir un efecto de las citoquinas acopladas a sus receptores solubles en órganos fundamentales para la modificación de la respuesta autonómica como el hipotálamo, el núcleo del tracto solitario o el corazón mismo.

Por último, una sesión de ejercicio físico puede tener un efecto inflamatorio o antiinflamatorio según las características del mismo (intensidad y tiempo especialmente) o dependiendo del estado de adaptación de los individuos (204), y por tal razón resulta interesante evaluar la respuesta inflamatoria de individuos con diversos grados de entrenamiento, tratando de comprender a la vez la relación de estos marcadores inflamatorios con la respuesta del sistema nervioso autónomo (SNA) luego de una sesión de ejercicio de intensidad moderada

OBJETIVO

Establecer la relación entre el comportamiento de marcadores inflamatorios y cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca en un grupo de individuos con diversos niveles de entrenamiento, tanto en reposo, como después de una sesión de ejercicio físico.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología utilizada para este estudio incluyó.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo descriptivo, diseño no experimental de corte transversal, a partir de los datos de citoquinas inflamatorias y respuestas del sistema nervioso autónomo en personas en reposo, luego de una sesión de ejercicio y 24 horas después de la sesión de ejercicio.

MUESTREO

27 Sujetos (13 hombres de $19,3 \pm 1,6$ años y 14 mujeres de $19,1 \pm 1,7$ años), que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Sujetos sin historia de enfermedad cardiovascular, sin condiciones patológicas osteoarticulares o patologías del sistema cardiorrespiratorio, sin consumo de medicamentos que afecten la respuesta del sistema nervioso autónomo, sin antecedente familiar de muerte súbita de familiares en primero o segundo grado de consanguinidad, no consumidores de alcohol o cigarrillo. Los criterios de exclusión: aquellos sujetos que aun cumpliendo los criterios de inclusión consumieron bebidas estimulantes tipo café o té y/o ejercicio físico 48 horas antes de la evaluación, la presencia de procesos inflamatorios, dolor o infección con manifestaciones clínicas 24 horas antes de la evaluación. La muestra incluyó sujetos físicamente activos (deportistas con actividad física reportada de al menos cuatro veces a la semana, con un periodo de tiempo no inferior a 30 minutos por sesión) y sedentarios (sujetos que hacen ejercicio físico durante un periodo de tiempo menor a 150 minutos a la semana) (205).

Todos los sujetos llenaron un autoreporte de historia médica (**Anexo 3**), con preguntas que incluyen antecedentes deportivos y personales, con dicha historia médica se hizo una

consulta médica que incluyó toma de signos vitales, auscultación cardiaca y pulmonar, evaluación osteoarticular si se requería, y un electrocardiograma en reposo si se consideraba pertinente.

ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Bioimpedancia y peso: Se utilizó un equipo: (Full Body Sensor, Body Composition Monitor and Scale Model HBF-510, Marca Omron) que utiliza el principio de bioimpedancia tetrapolar, utilizando una intensidad de corriente de 500 μ A a una frecuencia de 50kHz, para la evaluación del tejido adiposo, la masa muscular y la grasa visceral. Todas las bioimpedancias se realizaron en horas de la mañana con el sujeto en ayunas y luego de haber asistido al baño, sin haber hecho ejercicio físico previo a la evaluación y con el mínimo de ropa posible.

La talla se estableció a través de un tallímetro de pared 206 Seca, con un rango de medición de 1 a 2 metros.

La presión arterial se tomó con un tensiómetro Durashock DS44-11CBT Welch Allyn, por parte de un médico.

Actividad del sistema nervioso autónomo (SNA): Para la evaluación de la actividad del (SNA) se utilizó la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), para ello se evaluó la frecuencia cardiaca en reposo a través de un registro latido a latido (RR), este registro fue adquirido en el laboratorio de fisiología del Campus Biomédico de la Universidad de La Sabana a una temperatura promedio de 20°C sin la influencia de corrientes de aire, ruido o luces que alteraran la respuesta del SNA. Se usó un monitor de frecuencia cardiaca Polar RS800CX durante 10 minutos, 5 minutos en posición supina (clinostatismo) y 5 minutos en posición bípeda (ortostatismo), esta evaluación se realizó en condiciones de reposo, 5 minutos después de finalizada la prueba de ejercicio físico y 24 horas después de haber finalizado la prueba de ejercicio físico.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizó mediante el software Kubios VFC, University of Kuopio (94), tanto en posición de cúbito supino (clinostatismo), como en posición de pie (ortostatismo), cada uno con un tiempo de 5 minutos. La fase de pre procesamiento de la señal de FC, consistió en el retiro de artefactos (variaciones del intervalo RR superiores a dos desviaciones estándar con respecto al promedio) y de ser necesario el filtrado de la señal utilizando un filtro pasa alta tipo Smoothness priors con un valor de Lambda de 300 y una frecuencia de corte de 0,035Hz (155). A partir del tacograma obtenido libre de ruido, la Serie Temporal de VFC fue analizada en el dominio del tiempo: Promedio de la Frecuencia cardiaca (FC), Raíz Cuadrada del promedio de diferencias entre intervalos RR sucesivos (RMSSD), número de RR sucesivos que difieren en más de 50 ms (NN50) y NN50 dividido por el total de intervalos RR- (pNN50).

Para el análisis en el dominio de la frecuencia se utilizó la transformada rápida de Fourier (FFT). Para obtener una Serie Temporal con muestras equidistantes se utilizó interpolación *piecewise cubic spline interpolation* a una tasa de 4 Hz, a continuación, se aplicó una FFT para obtener la densidad espectral de potencia (DEP) y los parámetros de potencia (en valores totales y porcentual del total) en la muy baja frecuencia (VLF, 0 - 0,04 Hz), baja frecuencia (LF, 0,04 – 0,15 Hz) y alta frecuencia (HF, 0,15 – 0,4 Hz). Para el análisis no lineal se usó el diagrama de Poincare para establecer los parámetros SD1 y SD2 y a partir de estos se estableció el índice simpático cardiaco (ISC) dado como la relación SD2/SD1 y el índice vagal cardiaco (IVC) entendido como el $\text{Log}_{10}(\text{SD1} * \text{SD2})$ (124). Los detalles matemáticos del análisis de las señales se encuentran en el capítulo 2.1.

Actividad inflamatoria: Adiponectina, Interleucina 6 (IL-6), Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF α), receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), y los receptores solubles del factor de necrosis tumoral alfa tipo 1 (sTNFR1) y tipo 2 (sTNFR2), fueron evaluados a partir de muestras de plasma congelado.

Para la adquisición del plasma muestras de sangre venosa fueron tomadas por venopunción antecubital previa asepsia y antisepsia. Se tomaron 4 ml de sangre en tubo tapa lila con Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, las muestras

fueron centrifugadas en un periodo de tiempo no inferior a 15 minutos a 5000 rpm durante 10 minutos. El plasma (aproximadamente 2 ml) fue tomado por pipeteo alicuotado para generar 7 muestras de 250 μ L y colocado en tubos Eppendorf para ser congelado de manera inmediata a -80° Celsius para su posterior análisis. Se tomaron muestras de sangre después de la evaluación de la VFC en reposo, luego de evaluar la VFC posterior al ejercicio y luego de evaluar la VFC 24 horas después al ejercicio físico.

La concentración de citoquinas se determinó con el método de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), tipo sándwich para el cual se utiliza de forma general el siguiente procedimiento* :

1. Se parte de un anticuerpo de captura que se encuentra fijo al fondo de los pozos en la placa, este es específico para la citoquina que se va a evaluar.
2. Se agrega 100 μ L de la muestra a ser evaluada y se incuba
3. Lavado y aspirado según protocolo.
4. Se agrega un anticuerpo específico de detección anti- la citoquina que va ser evaluada, este anticuerpo ha sido previamente conjugado con Biotina (*Biotinylated*).
5. Lavado y aspirado según protocolo.
6. Se agrega Estraptividina, una proteína derivada de *Streptomyces avidinni* que forma un enlace no covalente con la Biotina.
7. Lavado y aspirado según protocolo.
8. Se agrega 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB), una sustancia cromogénica con actividad peroxidasa que colorea la estraptividina.
9. Se agrega ácido sulfúrico (2 Molar) para detener la reacción del TMB.
10. Se lee la absorbancia por medio de un espectrofotómetro utilizando una longitud de onda de 450 nm.

El equipo utilizado para la evaluación de los ELISA fue un ELx800™ (BioTek Instruments, Winooski, VT, EE.UU) de 6 a 96 pozos con filtros en un rango de longitud de onda de 400 a

* Algunos pasos del procedimiento pueden variar según la muestra, los protocolos exactos se encuentran en la página web del proveedor: <http://www.abcam.com/>

750 nm, con resolución de 0,001 Densidades ópticas (DO), Exactitud de < 1% a 2 DO, linealidad < 1% a 2 DO y repetibilidad <0,5% a 2 DO. El software utilizado para la recolección y análisis de los datos fue Gen5 v.3.0 (BioTek Instruments, Winooski, VT, EE.UU).

Los kits para la evaluación fueron provistos por la casa comercial (Abcam, Cambridge, UK), todas las muestras fueron analizadas durante el mismo experimento para evitar variaciones en el error intraensayo. Los datos de coeficientes de variación, recuperación en plasma, detección mínima y diluciones se encuentran en la Tabla 2.3.1, los datos de correlación y las ecuaciones utilizadas para cada una de las citoquinas evaluadas se encuentran en la Figura 2.3.1.

Tabla 2.3.1. Datos reportados por la casa comercial para sus kits de análisis de ELISA y dilución utilizada para el análisis

	Adiponectina ab99968	IL-6 ab46042	TNFα ab46087	sIL6R ab46029	sTNFR1 ab100642	sTNFR2 ab100643
Dilución utilizada	1:30000	1:1	1:1	1:200	1:20	1:5
CV intraensayo (%)	< 10%	4,4%	3,3%	2,5%	< 10%	< 10%
CV interensayo (%)	< 12%	9,1%	9,0%	4,5%	< 12%	< 12%
Límite detección	< 25 pg/mL	<0,81 pg/mL	< 8 pg/mL	< 5 ng/mL	< 1 pg/mL	< 5 pg/mL
Recuperación plasma (%)	90,3 (80 – 103)	115,0 (107 – 123)	81,0 (74 – 90)	96,0*	81,4 (73 – 91)	105,5 (94 – 118)

CV: Coeficiente de variación. * Sin rango reportado.

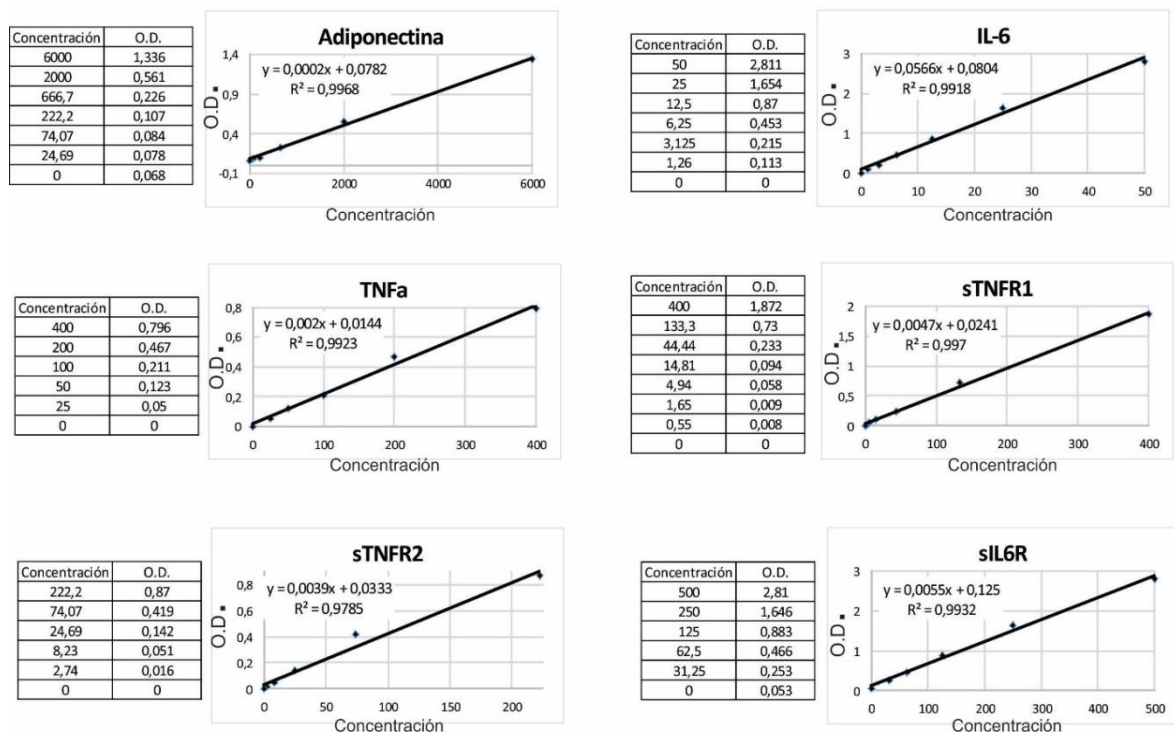


Figura 2.3.1. Correlaciones y ecuaciones utilizadas para determinar las concentraciones de las citoquinas a evaluar.

Evaluación del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max})

Para la evaluación del consumo máximo de oxígeno se utilizó el test de Astrand (206), y para la predicción del VO_{2max} el nomograma ajustado a la edad (207). Los datos de validación del test demostraron en comparación con una espirometría una relación = 0,83 con un error de estimación aproximado de $5,7 \text{ mL} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, sin diferencia estadísticamente significativa entre los resultados $p = 0,85$ (208).

El procedimiento para la ejecución del test fue:

1. Determinar el rango de frecuencia cardiaca 75% (70 – 80%) de la frecuencia cardiaca máxima (FCM) a partir de la fórmula de Tanaka (209), Ec. 2.3.1

$$\text{Frecuencia Cardiaca máxima (FCM)} = 208 - (0,7 * \text{edad}) \quad \text{Ec. 2.3.1}$$

2. Establecer la altura apropiada del sillín en el cicloergómetro, la rodilla debe tener una flexión de aproximadamente 15° ($10^\circ - 20^\circ$).

3. Calentamiento pedaleando durante 5 minutos, a una potencia de 25 W en Mujeres y 50 W en hombres, descender y hacer un estiramiento ligero.
4. Iniciar con una carga de 50 W en mujeres y 75 W en hombres, se evalúa el comportamiento de la frecuencia cardiaca luego del primer minuto y se aumenta la carga hasta alcanzar entre el minuto 5 a 6 el 75% ($\pm 5\%$) de la frecuencia cardiaca máxima.
5. Mantener el pedaleo entre el 70 y 80% de la FCM durante 15 minutos más hasta completar 20 minutos de ejercicio.
6. Al completar 20 minutos se disminuye la potencia a 25 W en mujeres y 50 W en hombres para mantener el pedaleo por 3 minutos más antes de descender de la bicicleta.

Todo el tiempo a los sujetos se les monitorizó su frecuencia cardiaca, de considerarlo necesario por parte del personal médico se realizó seguimiento también con electrocardiografía toda la prueba, cada minuto se evaluó la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, cada minuto se le preguntó al sujeto su percepción de esfuerzo mediante una escala visual análoga modificada de Borg que evalúa entre 6 – 20 la intensidad del esfuerzo (210), se tomó cada 3 minutos la presión arterial, se evaluó la respuesta verbal a través de preguntas simples durante toda la prueba.

Criterios para finalizar la prueba (211).

1. Incapacidad para alcanzar la frecuencia cardiaca establecida antes del minuto 5.
2. Valores de presión arterial diastólica 10mmHg o más por encima del valor en reposo.
3. Cambios electrocardiográficos (Bloqueos de rama de novo, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, inversión de ondas T, supra o infradesniveles del ST, taquicardia o fibrilación ventricular).
4. Dolor torácico sin importar el origen.
5. Incapacidad para mantener un pedaleo por encima de 60 revoluciones por minuto.

6. Alteraciones en la ventilación dadas por desaturación por debajo del 90%, o dificultad para mantener una conversación durante el ejercicio.
7. Escala de Borg registrada por el sujeto con un valor superior a 18.
8. Cuando el sujeto que está haciendo la prueba decida por voluntad propia terminar el test.

A partir de los datos de Frecuencia cardiaca y potencia alcanzados durante el estado estable se estimó el $\dot{V}O_{2max}$ utilizando el nomograma de Astrand (212), Figura 2.3.2. el cual puede ser interpretado también a partir de fórmulas de predicción diferentes para hombres y para mujeres (213) Ec. 2.3.2 y 2.3.3

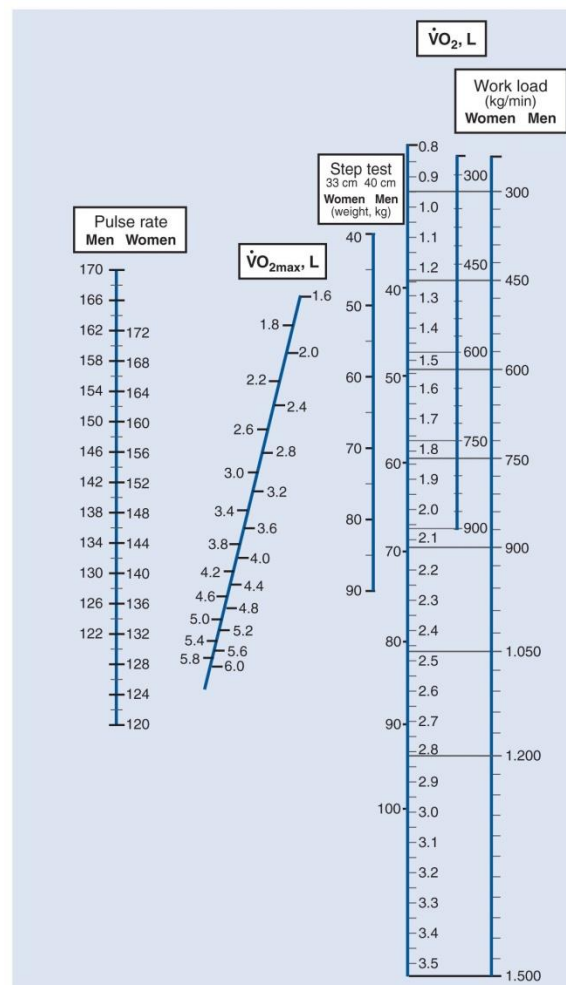


Figura 2.3.2. Nomograma de Astrand, para la estimación del consumo máximo de oxígeno, tomado de Br J Sports Med 1981 Sep;15(3):182-5 (212).

$$VO_{2max} \text{ Hombres} = \frac{(0,00212*(W*6,12))+0,299}{((0,769*FC)-48,5)*100} \quad \text{Ec. 2.3.2}$$

$$VO_{2max} \text{ Mujeres} = \frac{(0,00193*(W*6,12))+0,326}{((0,769*FC)-56,1)*100} \quad \text{Ec. 2.3.3}$$

Los valores absolutos de consumo máximo de oxígeno se expresaron en forma de consumo relativo de oxígeno al dividir su valor por el peso corporal, Ec. 2.3.4

$$VO_{2max} \text{ relativo } (mL * Kg^{-1} * min^{-1}) = \frac{VO_2 \text{ max absoluto } (\frac{L}{min})}{\text{Peso corporal (Kg)}} * 1000 \quad \text{Ec 2.3.4}$$

Con los valores obtenidos de consumo de oxígeno la población de hombres físicamente activos es clasificada según el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) como de consumo de oxígeno excelente (51,0 a 55,9 ml·kg⁻¹·min⁻¹), mientras que los hombres sedentarios tienen un consumo de oxígeno muy pobre (< 35 ml·kg⁻¹·min⁻¹), en el caso de las mujeres físicamente activas son calificadas como Superior (> 41 ml·kg⁻¹·min⁻¹) y las mujeres sedentarias como pobre (25,0 a 30,9 ml·kg⁻¹·min⁻¹) (214).

Tabla 2.3.2. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio

Nombre de la variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional (indicador)	Escala de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Edad	Tiempo de vida del sujeto en años al momento de la toma de los datos.	Edad: Número de años.	Cuantitativa discreta dada en años.
Sexo	Condición orgánica que diferencia los hombres de las mujeres	Hombre o Mujer	Nominal dicotómica
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos	mm/Hg	Cuantitativa continua

Nivel de ejercicio	Nivel de actividad física evaluado a través del consumo de oxígeno	Activo o Sedentario	Nominal dicotómica
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS DEPENDIENTES			
Talla	Distancia vertical desde la planta de los pies apoyados en el suelo hasta el vertex.	Talla en centímetros (cm).	Cuantitativa continua dada en centímetros.
Peso	La masa corporal expresada en kilogramos.	Peso en kilogramos (Kg).	Cuantitativa discreta dada en kilogramos
Porcentaje de grasa	Cantidad de grasa corporal expresada total en cuerpo	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua dada en porcentaje
Porcentaje de masa muscular	Cantidad de músculo que contiene el cuerpo en relación a la totalidad	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua dada en porcentaje
VARIABLES INFLAMATORIAS DEPENDIENTES			
Adiponectina	Citoquina producida por el tejido adiposo	Concentración en $\mu\text{g/mL}$	Cuantitativa continua
IL-6	Citoquina producida por el sistema inmune, el músculo y el tejido adiposo	Concentración en pg/mL	Cuantitativa continua
sIL6R	Receptor soluble plasmático de la IL-6	Concentración en ng/mL	Cuantitativa continua
TNFα	Citoquina inflamatoria producida por el sistema inmune y el tejido adiposo	Concentración en pg/mL	Cuantitativa continua

sTNFR1 sTNFR2	Receptores solubles plasmáticos del TNF α	Concentración en pg/mL	Cuantitativa continua
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA			
RR	Tiempo expresado en milisegundos que tienen de diferencia dos latidos consecutivos	milisegundos	Cuantitativa continua dada en milisegundos
Frecuencia cardíaca	Inverso del RR, corresponde al número de veces que late el corazón en un minuto	Latidos por minuto	Cuantitativa continua dada en latidos por minuto
Análisis de la VFC en dominio del tiempo	Conjunto de variables que surgen del análisis estadístico de los datos	RMSSD = ms NN50 = conteo pNN50 = %	Cuantitativa continua
Análisis de la VFC en dominio de la Frecuencia	Conjunto de variables que surgen de transformar la señal al espectro de frecuencias	HF = % o ms ² LF = % o ms ² HFun = % LF/HF = un	Cuantitativa continua
Análisis de la VFC por métodos no lineales	Conjunto de variables que surgen de analizar la VFC por otros métodos	SD1 = ms SD2 = ms ISC = un IVC = un	Cuantitativa continua
Posición	Ubicación espacial del cuerpo en relación a la gravedad	Ortostatismo o Clinostatismo	Nominal dicotómica

PRUEBA DE ESFUERZO

Consumo de oxígeno	Capacidad máxima de captación y transporte de oxígeno	$\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Cuantitativa continua
Potencia de esfuerzo	Potencia desarrollada durante la prueba de esfuerzo	Potencia promedio (W) Potencia relativa (W/Kg)	Cuantitativa continua
Frecuencia cardiaca de esfuerzo	Número de latidos por minuto alcanzados durante la prueba	Frecuencia del test (latidos por minuto) Porcentaje de esfuerzo (%)	Cuantitativa continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se almacenaron en una base de datos en Excel 2016 (Microsoft Corporation), la cual se analizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 23 (SPSS Inc.), licenciado por la Universidad de La Sabana. Para describir las variables se emplearon medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar, DE). La homogeneidad en el comportamiento de las variables fue evaluada utilizando el estadístico de Levene. Las diferencias entre cada uno de las fases del estudio: (reposo, post ejercicio inmediato y 24 horas post ejercicio) y las diferencias entre cada grupo (hombres sedentarios, hombres físicamente activos, mujeres sedentarias, mujeres físicamente activas) se determinaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, seguido de comparaciones post hoc de diferencias mínimas significativas (DMS). t student para muestras no pareadas se usó para establecer las diferencias entre hombres y mujeres y las correlaciones entre las variables se establecieron mediante el coeficiente de correlación de Pearson estableciendo la relación de acuerdo al valor de r (no existe correlación $r = 0,0 - 0,09$; débil $r = 0,1 - 0,49$; media $r = 0,5 - 0,74$; considerable $r = 0,75 - 0,89$; muy fuerte $r = 0,9 - 0,99$ y perfecto $r = 1$) (103). La

diferencia se consideró estadísticamente significativa con una $p < 0,05$ y altamente significativa con $p < 0,01$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los participantes iniciaron el proceso de evaluación luego de firmar el consentimiento informado (**Anexo 4**). Desde el punto de vista ético los métodos empleados son inocuos por lo que se clasifica como una investigación con riesgo mínimo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, todo lo consignado fue estrictamente privado y confidencial.

Al final del estudio a participante se le entregó un reporte detallado con los resultados de la prueba de esfuerzo (**Anexo 5**) y el resultado de las muestras sanguíneas, debidamente interpretadas.

RESULTADOS

Analizando las características generales entre hombres y mujeres se encontró un mayor porcentaje de grasa en mujeres $30,5 \pm 8,7\%$ comparado con $13,6 \pm 3,1\%$ en los hombres, al igual que una mayor frecuencia cardiaca en reposo $80,4 \pm 12,2$ latidos por minuto comparado con $66,9 \pm 16,3$ latidos por minuto en hombres. De otra parte se encontró un mayor porcentaje de masa muscular en hombres $49,8 \pm 6,4\%$ comparado con $37,2 \pm 4,6\%$, sin diferencias significativas en: la edad de los participantes y valores de presión arterial.

Tabla 2.3.2

Los datos derivados del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo no mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Tabla 2.3.3.

Durante la ejecución de la prueba de esfuerzo se encontró que los hombres alcanzaron una potencia promedio $101,8 \pm 21,5$ W y una potencia relativa $1,5 \pm 0,2$ W/Kg mayor, las cuales fueron estadísticamente significativas comparados con los valores alcanzados por las mujeres $65,7 \pm 15,7$ W y $1,1 \pm 0,2$ W/Kg. Sin embargo los valores de consumo de oxígeno, la frecuencia cardiaca alcanzada durante la prueba y el porcentaje de frecuencia cardiaca

al que se desarrolló la prueba no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 2.3.3.

Hallazgos durante la fase de reposo: En cuanto a la concentración de citoquinas inflamatorias en reposo (Adiponectina, IL-6, sIL6R, TNF α , sTNFR1 y sTNFR2) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, sin embargo si se observó una concentración mayor de adiponectina en mujeres $22,9\pm 9,3$ $\mu\text{g/mL}$, comparado con la concentración en hombres $17,0\pm 8,1$ $\mu\text{g/mL}$. Tabla 2.3.3.

Al analizar los resultados por grupos, hombres (sedentarios y físicamente activos) y mujeres (sedentarias y físicamente activas), las mujeres físicamente activas tienen un porcentaje de tejido adiposo menor $24,0\pm 4,5\%$ comparado con el porcentaje de grasa de las mujeres sedentarias $34,0\pm 8,5$ ($p < 0,05$), sin cambios significativos en hombres. El porcentaje de masa muscular entre sedentarios y físicamente activos no presentó diferencias significativas ni en hombres ni en mujeres. Figura 2.3.3.

El consumo de oxígeno si fue estadísticamente diferente entre los sujetos: hombres físicamente activos $50,4\pm 6,0$ $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y hombres sedentarios $33,8\pm 4,8$ $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y entre mujeres físicamente activas $43,5\pm 3,0$ $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y mujeres sedentarias $30,4\pm 4,0$ $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Figura 2.3.3.

Comparando por grupos es posible observar que la frecuencia cardiaca en reposo es menor en hombres activos físicamente $54,8\pm 11,8$ en comparación con hombres sedentarios $72,3\pm 15,5$ ($p < 0,05$), al tiempo que los valores de RMSSD es superior en aquellos físicamente activos $116,4\pm 32,2$, comparado con sedentarios $66,24\pm 42,3$ ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias en el análisis de la frecuencia (HFun, relación HF/LF) o en el análisis no lineal (ISC e IVC). Figura 2.3.4.

Tabla 2.3.3. Características generales entre hombres y mujeres.

	Hombres n = 13		Mujeres n = 14		Valor p	
	\bar{X} (DS)	Rango	\bar{X} (DS)	Rango		
Características generales	Edad (años)	19,3 (\pm 1,6)	18,0 - 23,0	19,1 (\pm 1,7)	18 - 24	0,80
	Peso (Kg)	67,8 (\pm 5,8)	59,2 - 77,5	58,9 (\pm 7,2)	50,4 - 80,3	< 0,01 ^f
	Talla (cm)	174,1 (\pm 5,5)	165,0 - 183,0	161,6 (\pm 5,0)	150,0 - 167,0	< 0,01 ^f
	Grasa (%)	13,6 (\pm 3,1)	9,4 - 20,7	30,5 (\pm 8,7)	19,3 - 47,8	< 0,01 ^f
	Músculo (%)	49,8 (\pm 6,4)	40,4 - 61,8	37,2 (\pm 4,6)	31,4 - 48,5	< 0,01 ^f
	PAS (mm/Hg)	110,9 (\pm 7,6)	100,0 - 125,0	111,7 (\pm 9,3)	100,0 - 127,0	0,81
	PAD (mm/Hg)	70,9 (\pm 9,4)	55,0 - 85,0	68,4 (\pm 9,3)	56,0 - 88,0	0,49
	FC reposo	66,9 (\pm 16,3)	43,5 - 92,9	80,4 (\pm 12,2)	59,2 - 108,4	0,02*
Variabilidad de la FC	RMSSD	81,7 (\pm 45,1)	14,3 - 155,2	50,9 (\pm 40,4)	11,7 - 140,6	0,07
	HFun	0,54 (\pm 0,15)	0,37 - 0,84	0,51 (\pm 0,16)	0,22 - 0,79	0,62
	HF/LF	0,96 (\pm 0,47)	0,19 - 1,71	1,19 (\pm 0,89)	0,27 - 3,61	0,40
	ISC	1,88 (\pm 0,72)	1,06 - 3,68	2,61 (\pm 1,12)	1,24 - 5,98	0,05
	IVC	3,60 (\pm 0,53)	2,37 - 4,17	3,29 (\pm 0,49)	2,62 - 4,19	0,13
Prueba de esfuerzo	VO ₂ (ml*Kg ⁻¹ *min ⁻¹)	38,9 (\pm 9,3)	28,0 - 56,6	35,1 (\pm 7,4)	21,4 - 46,3	0,25
	Pot prom (W)	101,8 (\pm 21,5)	73,6 - 144,5	65,7 (\pm 15,7)	42,7 - 91,7	< 0,01 ^f
	Pot rel (W/Kg)	1,5 (\pm 0,2)	1,2 - 2,0	1,1 (\pm 0,2)	0,7 - 1,5	< 0,01 ^f
	FC Test (lat/min)	145,9 (\pm 6,8)	134,8 - 159,3	147,0 (\pm 6,9)	134,3 - 155,3	0,68
	FC Test (%)	74,9 (\pm 3,4)	69,0 - 81,5	75,5 (\pm 3,3)	69,2 - 79,5	0,64
Marcadores inflamatorios	Adiponectina (μ g/mL)	17,0 (\pm 8,1)	7,5 - 35,6	22,9 (\pm 9,3)	8,4 - 41,0	0,09
	IL-6 (pg/mL)	2,5 (\pm 1,2)	1,2 - 5,0	2,3 (\pm 0,8)	1,2 - 3,9	0,62
	sIL6R (ng/mL)	67,1 (\pm 12,4)	52,2 - 92,6	76,3 (\pm 25,9)	41,8 - 129,5	0,25
	TNF α (pg/mL)	1,9 (\pm 1,3)	1,0 - 5,7	2,1 (\pm 1,3)	1,0 - 6,0	0,67
	sTNFR1 (pg/mL)	635,3 (\pm 129,0)	469,0 - 868,0	564,6 (\pm 88,8)	395,6 - 711,6	0,11
	sTNFR2 (pg/mL)	1858,5 (\pm 311,5)	1251,2 - 2290,2	1932,2 (\pm 360,9)	1229,3 - 2593,9	0,57

PAS = Presión Arterial Sistólica, PAD = Presión Arterial Diastólica, FC reposo = Frecuencia cardiaca en reposo, Pot prom = Potencia en Vatios promedio durante la prueba, Pot rel = Potencia relativa (Potencia en Vatios máxima dividida por el peso corporal), VO₂ = Consumo de oxígeno, ^f = Diferencia $p < 0,01$, * = Diferencia $p < 0,05$.

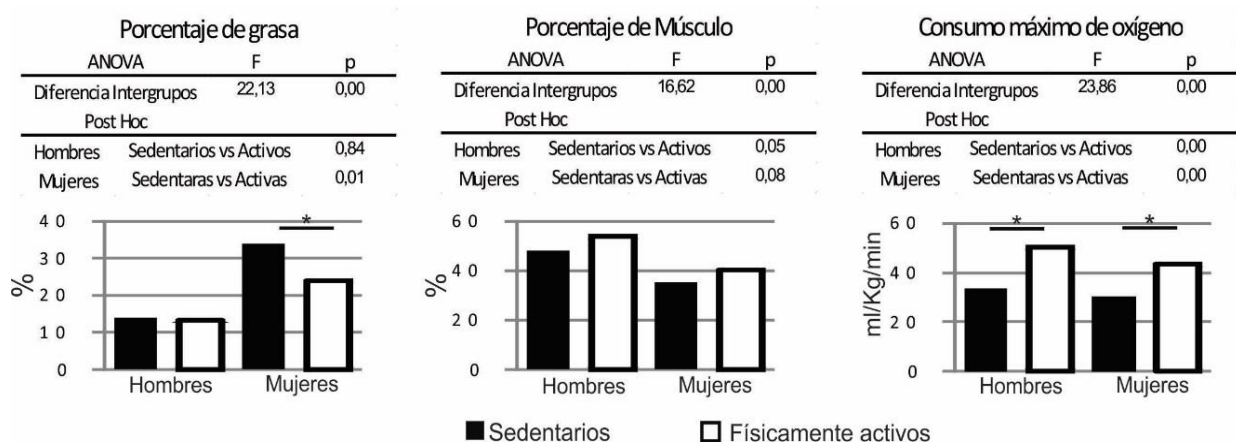


Figura 2.3.3. Comportamiento de los valores de composición corporal y del consumo máximo de oxígeno, entre hombres y mujeres (sedentarios y físicamente activos), * = Diferencia estadísticamente significativa.

La comparación de los marcadores inflamatorios entre hombres y mujeres, físicamente activos y sedentarios no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, Figura 2.3.5.

Relación entre marcadores inflamatorios y otras variables analizadas: De los marcadores inflamatorios utilizados solo la concentración del receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), demostró una asociación directamente proporcional con el tejido adiposo $r = 0,47$ $p < 0,05$ e inversamente proporcional con la masa muscular $r = -0,45$ $p < 0,05$. Relaciones positivas con el tejido adiposo y negativas con la masa muscular también se encontraron en el comportamiento del TNF α y el sTNFR2, sin que estas llegaran a ser estadísticamente significativas. Tabla 2.3.4.

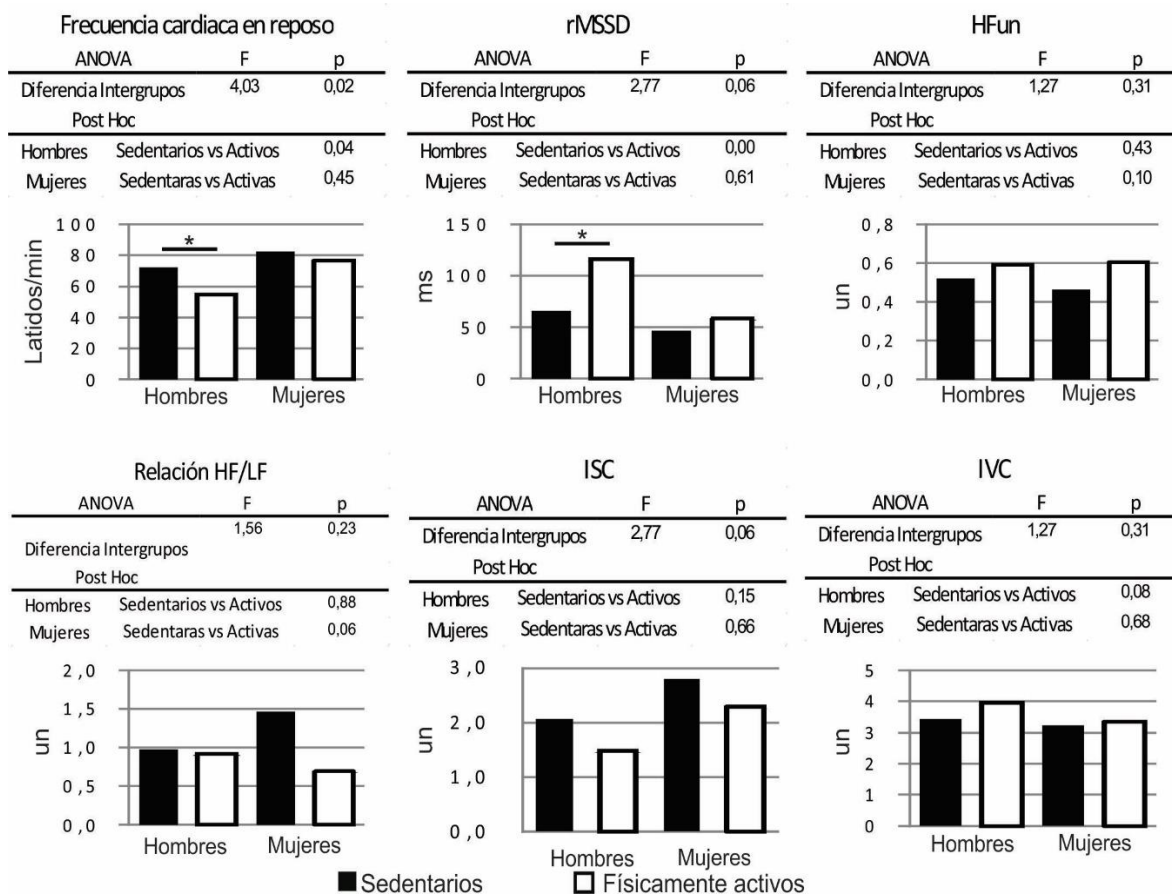


Figura 2.3.4. Comportamiento de los valores de frecuencia cardiaca en reposo y los datos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. * = Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2.3.4. Relaciones entre citoquinas y composición corporal

		Adiponectina	IL-6	TNF α	sTNFR1	sTNFR2	sIL6R
% Grasa	r	0,10	-0,22	0,22	-0,19	0,22	0,47
	p	0,61	0,27	0,28	0,35	0,26	0,01*
% Músculo	r	-0,14	-0,01	-0,16	0,13	-0,24	-0,45
	p	0,50	0,96	0,42	0,53	0,23	0,02*

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

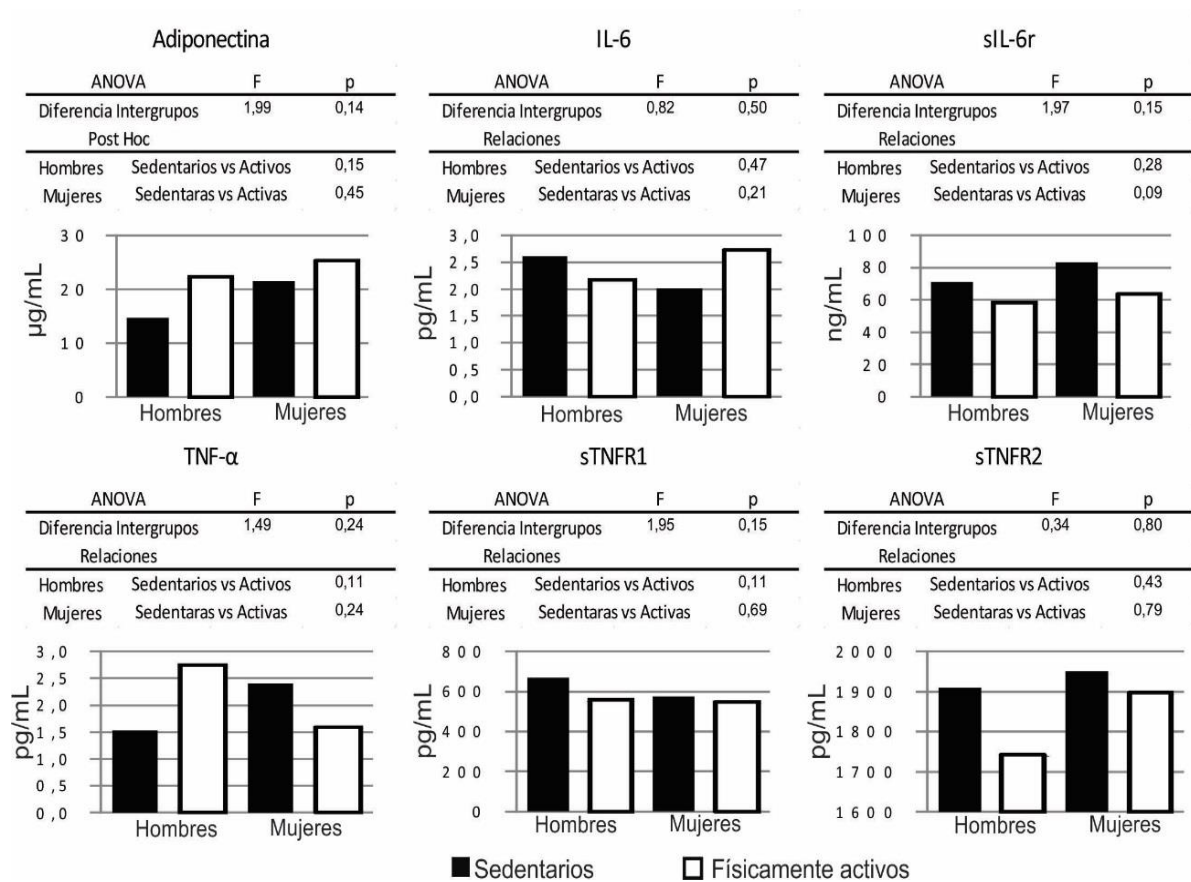


Figura 2.3.5. Comportamiento de las citoquinas inflamatorias para hombres y mujeres.

El comportamiento de marcadores inflamatorios y VFC evaluada a través de métodos estadísticos una vez más fue significativo únicamente para las concentraciones de sIL6R, encontrándose una relación inversa con RMSSD ($r = -0,48$; $p < 0,05$), NN50 ($r = -0,54$; $p < 0,01$) y pNN50 ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Relaciones a tener en cuenta, que no alcanzaron a ser significativas se encontraron entre sTNFR2 e IL-6 las cuales se comportaron de manera inversamente proporcional con el comportamiento de RMSSD. Tabla 2.3.5.

El análisis a través de la frecuencia de la VFC, mostró una relación directamente proporcional entre el sIL6R con la relación LF/HF $r = 0,52$; $p < 0,05$, e inversamente proporcional con la actividad de la alta frecuencia, sea esta evaluada a través de su potencia en el espectro $r = -0,47$; $p < 0,05$, a través del porcentaje de la potencia $r = -0,48$; $p < 0,05$, o de la actividad de la alta frecuencia normalizada $r = -0,53$; $p < 0,01$. Tabla 2.3.6.

Tabla 2.3.5. Relaciones entre citoquinas y métodos estadísticos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

		Adiponectina	IL-6	TNFα	sTNFR1	sTNFR2	sIL6R
FC	r	0,19	0,21	0,06	0,14	0,25	0,28
	p	0,36	0,29	0,78	0,50	0,21	0,16
STDFC	r	-0,12	-0,08	0,10	-0,32	-0,26	-0,29
	p	0,55	0,69	0,63	0,10	0,19	0,15
RMSSD	r	-0,10	-0,34	0,16	-0,28	-0,35	-0,48
	p	0,62	0,09	0,43	0,15	0,07	0,01*
NN50	r	0,06	-0,38	0,09	-0,26	-0,29	-0,54
	p	0,77	0,05	0,64	0,18	0,14	0,00**
pNN50	r	-0,08	-0,33	0,03	-0,28	-0,32	-0,51
	p	0,71	0,09	0,87	0,16	0,10	0,01*

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$). FC = Frecuencia cardíaca en reposo, STDFC = Desviación estándar de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, RMSSD = Raíz cuadrada de la diferencia sucesiva de latidos. NN50 = número de latidos que difieren más de 50 mseg. pNN50 = porcentaje de latidos que difieren en más de 50 mseg.

El análisis del comportamiento no lineal de la VFC en relación con los marcadores inflamatorios demostró una relación positiva entre IL-6 y el ISC $r = 0,39$; $p < 0,05$, una relación negativa entre el sTNFR2 y la SD2 $r = -0,40$; $p < 0,05$, y una relación también negativa entre sIL6R y SD1 $r = -0,48$ $p < 0,05$ y el IVC $r = -0,44$; $p < 0,05$, y positiva con el ISC $r = 0,45$; $p < 0,05$. También el IVC presentó relaciones inversas no significativas estadísticamente con la concentración de IL-6, sTNFR1y sTNFR2. Tabla 2.3.7.

Tabla 2.3.6. Relaciones entre citoquinas y análisis en la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

		Adiponectina	IL-6	TNFα	sTNFR1	sTNFR2	sIL6R
P-VLF	r	-0,34	-0,11	-0,03	-0,26	-0,36	-0,10
	p	0,08	0,58	0,88	0,19	0,07	0,63
P-LF	r	-0,25	-0,23	0,01	-0,24	-0,24	-0,42
	p	0,22	0,24	0,96	0,22	0,23	0,03*
P-HF	r	0,08	-0,30	0,24	-0,31	-0,29	-0,47
	p	0,68	0,13	0,24	0,11	0,14	0,01*
Potencia Total	r	-0,11	-0,28	0,14	-0,34	-0,35	-0,43
	p	0,58	0,15	0,48	0,09	0,07	0,03*
LF/HF	r	-0,21	-0,01	0,00	-0,04	-0,12	0,52
	p	0,29	0,97	0,98	0,83	0,55	0,01*
% HF	r	0,28	-0,16	0,17	-0,13	0,00	-0,48
	p	0,15	0,43	0,40	0,51	1,00	0,01*
HFun	r	0,34	-0,02	0,11	-0,16	-0,02	-0,53
	p	0,08	0,93	0,58	0,41	0,93	0,00**

* Diferencia estadísticamente significativa * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$). P-VLF = Potencia en el espectro de la muy baja frecuencia (0 – 0,04 Hz), P-LF = Potencia en el espectro de la baja frecuencia (0,04 – 0,15 Hz), P-HF = Potencia en el espectro de la alta frecuencia (0,15 – 0,4 Hz), LF/HF = Relación entre baja frecuencia y alta frecuencia, % HF = Porcentaje de la alta frecuencia de la potencia total, HFun = Porcentaje de alta frecuencia en la relación a la sumatoria de HF y LF (unidades normalizadas).

Tabla 2.3.7. Relaciones entre citoquinas y análisis no lineal.

		Adiponectina	IL-6	TNFα	sTNFR1	sTNFR2	sIL6R
SD1	r	-0,10	-0,34	0,16	-0,28	-0,35	-0,48
	p	0,62	0,09	0,43	0,15	0,07	0,01*
SD2	r	-0,27	-0,17	0,01	-0,35	-0,40	-0,32
	p	0,18	0,39	0,95	0,07	0,04*	0,10
ISC	r	-0,04	0,39	-0,14	0,01	0,02	0,45
	p	0,73	0,04*	0,31	0,67	0,40	0,02*
IVC	r	-0,18	-0,24	0,09	-0,33	-0,30	-0,44
	p	0,36	0,23	0,66	0,10	0,13	0,02*

* Diferencia estadísticamente significativa * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$). SD1 = Desviación estándar 1, SD2 = Desviación estándar 2, ISC = Índice simpático cardiaco, IVC = Índice Vagal cardiaco.

Respuesta (inmediata y 24 horas) inflamatoria y del sistema nervioso autónomo al ejercicio físico: Justo al finalizar el ejercicio se encontró un cambio significativo en las variables de análisis de la VFC tanto en el análisis del tiempo, y el análisis no lineal. En el análisis de la frecuencia se encontró un cambio significativo excepto en el porcentaje de la señal de baja frecuencia Figura 2.3.6. El análisis de la VFC comparando los datos de reposo

y pasadas 24 horas no fue estadísticamente significativo para los grupos sedentario y físicamente activo.

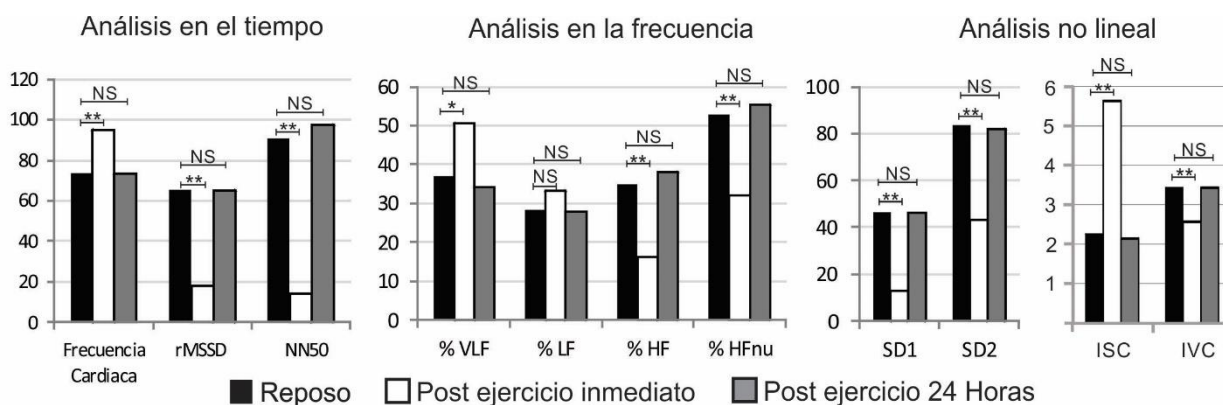


Figura 2.3.6. Variación de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca y frecuencia cardíaca al finalizar el ejercicio y pasadas 24 horas. NS = No significativo, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

Luego del ejercicio y pasadas 24 horas no se encontró un cambio significativo en las concentraciones de marcadores inflamatorios excepto en el grupo de hombres físicamente activos, donde la concentración de sIL6R aumentó de 58,1 a 70,9 ng/mL ($p < 0,05$). El comportamiento de las variables expresadas como logaritmo en base 10 de la concentración se encuentra en la Figura 2.3.7.

La representación gráfica del comportamiento de las variables que se asocian a la actividad del sistema nervioso autónomo en unidades normalizadas y agrupado por sexo y nivel de actividad física, se encuentra en la Figura 2.3.8, y el comportamiento de las variables asociadas a la respuesta de citoquinas inflamatorias también por sexo y nivel de actividad física en unidades normalizadas se encuentran en la Figura 2.3.9.

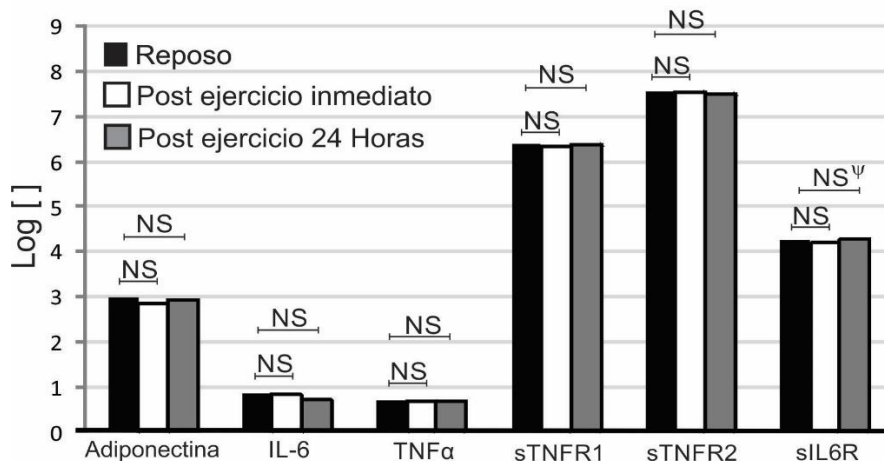


Figura 2.3.7. Variación de las citoquinas inflamatorias al finalizar el ejercicio y pasadas 24 horas. NS = No significativo, ψ Cambio significativo ($p < 0,05$) en el grupo de Hombres físicamente activos.

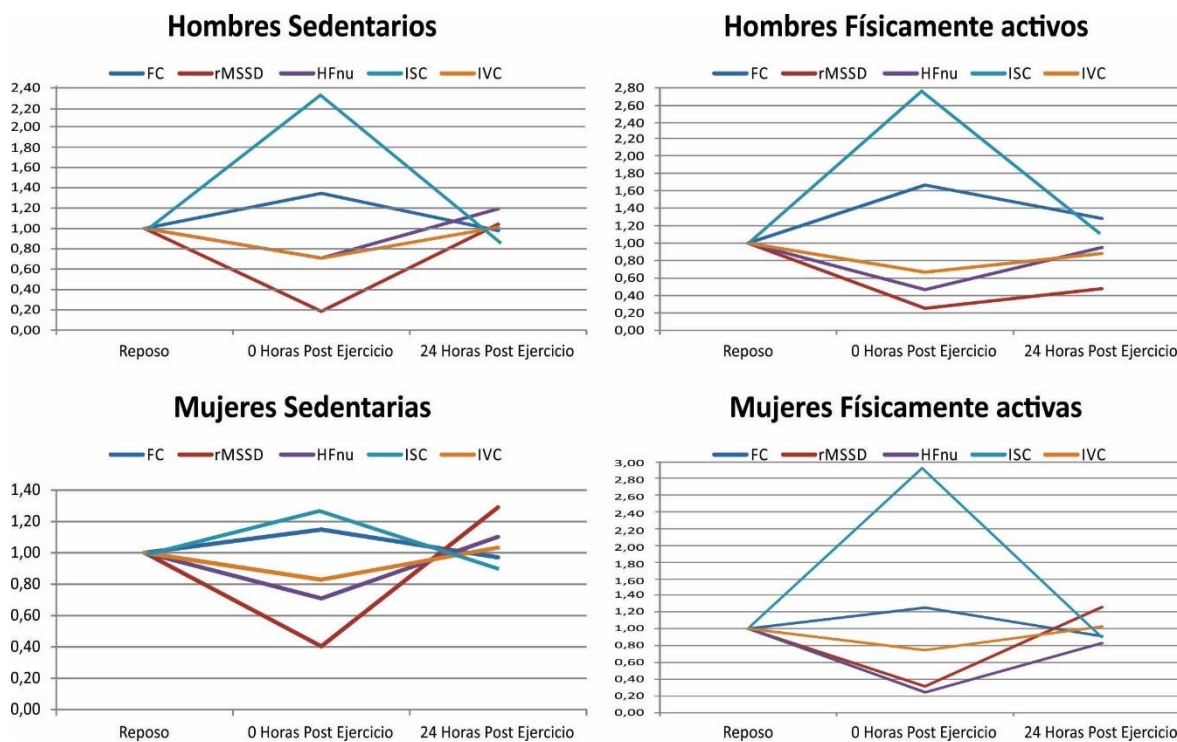


Figura 2.3.8. Comportamiento de las variables asociadas a variabilidad de la frecuencia cardiaca para cada subgrupo de individuos (valores expresados en unidades normalizadas).

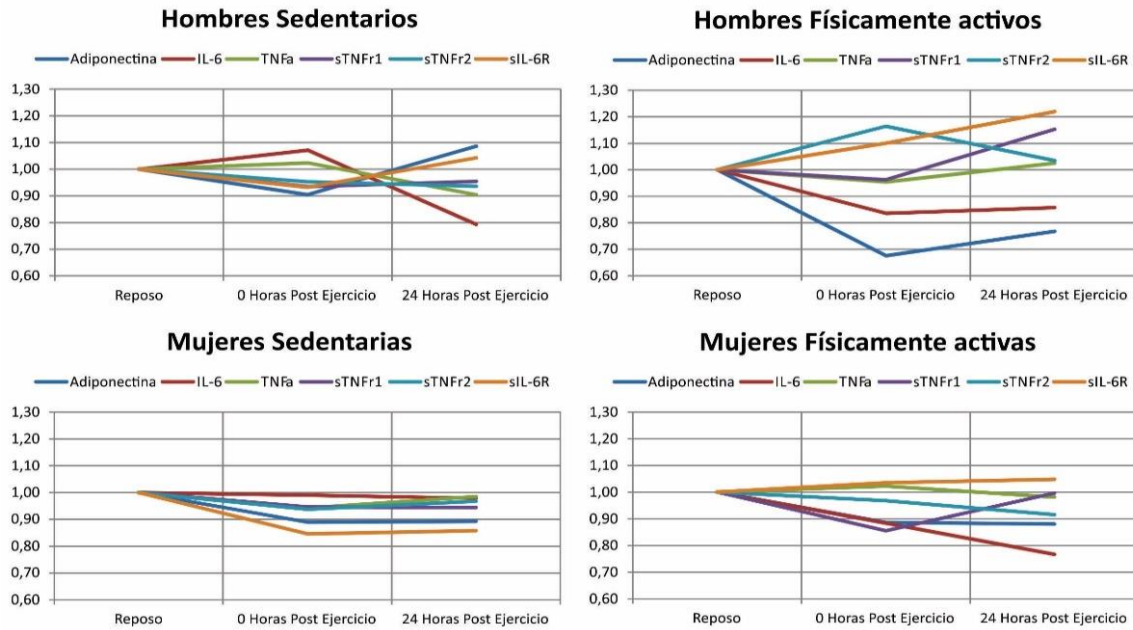


Figura 2.3.9. Comportamiento de las citoquinas inflamatorias para cada subgrupo de individuos (Valores expresados en unidades normalizadas).

Relación entre la intensidad del ejercicio físico y el comportamiento de marcadores inflamatorios post ejercicio: La frecuencia cardiaca promedio (FC prom) durante el test presentó una relación positiva con la concentración de sIL6R post ejercicio inmediato y 24 horas después del ejercicio ($r = 0,43$; $p < 0,05$ y $r = 0,45$; $p < 0,05$), siendo también significativo el porcentaje de frecuencia cardiaca máxima (%FC max) a la cual se realizó el test ($r = 0,41$; $p < 0,05$ y $r = 0,43$; $p < 0,05$). Tabla 2.3.8.

De la misma forma la FCprom y el % FCmax tuvieron relaciones directamente proporcionales con la Frecuencia cardiaca post ejercicio ($r = 0,64$ $p < 0,01$ y $r = 0,65$ $p < 0,01$) y 24 horas después ($r = 0,54$ $p < 0,01$ y $r = 0,52$ $p < 0,05$), al tiempo que la potencia de la prueba absoluta (valor total en Vatios) y relativa (Vatios/Kg) tuvieron una relación inversamente proporcional con la FC post ejercicio ($r = -0,64$ $p < 0,05$ y $r = -0,47$ $p < 0,05$) y 24 horas después ($r = 0,64$ $p < 0,01$ y $r = 0,60$ $p < 0,01$). Tabla 2.3.8.

Otras relaciones de consideración se dieron con ISC donde la FCprom y el FCmax fue directamente proporcional al finalizar el ejercicio ($r = 0,53$ $p < 0,01$ y $r = 0,53$ $p < 0,01$) y luego de 24 horas ($r = 0,41$ $p < 0,05$ y $r = 0,41$ $p < 0,05$) y con el IVC que fue inversamente proporcional con la FCprom y el FCmax al finalizar el ejercicio ($r = -0,49$ $p < 0,05$ y $r = -0,50$ $p < 0,05$) y luego de 24 horas ($r = -0,44$ $p < 0,05$ y $r = -0,42$ $p < 0,05$). Tabla 2.3.8.

DISCUSIÓN

El test de Astrand constituye uno de los test indirectos para la evaluación de la capacidad aeróbica más utilizados por su fácil aplicación y seguridad, fue desarrollado inicialmente en 1954 (206), en 1960 fue modificado su nomograma para ser ajustado a la edad (207), y se validó en 1981 (215), sin embargo, a pesar del tiempo continua siendo un test con un alta confiabilidad para la evaluación de diversas poblaciones.

La Adiponectina es para algunos investigadores un factor anti-inflamatorio que inhibe la producción de otros factores inflamatorios como la IL-6 o el TNF α los cuales se encuentran relacionados con condiciones patológicas inflamatorias como la obesidad (216), comprender su comportamiento plasmático es importante en pro de reconocer los cambios y adaptaciones que acompañan el ejercicio. El resultado de varios estudios demuestra que la adiponectina aumenta con el ejercicio físico, probablemente por su asociación a cambios en la composición corporal (217). En este estudio se encontró que las mujeres tienen concentraciones mayores de Adiponectina que los hombres y que a la vez las personas físicamente activas tienen también concentraciones superiores a los inactivos físicamente, datos estos que son estadísticamente significativos.

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina que se relaciona clásicamente con procesos inflamatorios, sin embargo, desde que se encontró que el músculo esquelético producía IL-6 en respuesta al ejercicio físico y que contrario a lo que se creía sus efectos en varios tejidos eran benéficos un creciente interés por entender su biología se ha desarrollado (218).

Tabla 2.3.8. Relaciones entre las variables de la prueba de esfuerzo y la respuesta inflamatoria y del sistema nervioso autónomo

		Correlaciones post ejercicio inmediato				Correlaciones 24 horas			
		Pot prom	Pot rel	FCpr Test	% FCmax Test	Pot prom	Pot rel	FCpr Test	% FCmax Test
Adiponectina	r	-0,23	-0,12	-0,02	-0,05	-0,19	-0,11	0,17	0,14
	p	0,24	0,55	0,92	0,81	0,34	0,59	0,41	0,47
IL-6	r	0,13	0,12	-0,06	-0,07	-0,15	-0,14	-0,02	-0,03
	p	0,53	0,54	0,75	0,73	0,47	0,50	0,91	0,88
TNF α	r	0,00	0,06	-0,10	-0,13	-0,03	0,02	-0,08	-0,09
	p	0,99	0,76	0,61	0,53	0,88	0,93	0,71	0,64
sTNFR1	r	0,16	0,06	0,20	0,20	0,45	0,36	0,04	0,04
	p	0,41	0,78	0,31	0,32	0,02*	0,07	0,84	0,86
sTNFR2	r	0,16	0,07	0,03	0,05	-0,09	-0,19	0,23	0,26
	p	0,43	0,74	0,89	0,82	0,65	0,35	0,26	0,18
sIL6R	r	-0,04	-0,04	0,43	0,41	0,09	0,05	0,45	0,43
	p	0,86	0,83	0,03*	0,03*	0,67	0,81	0,02*	0,02*
FC	r	-0,42	-0,47	0,64	0,65	-0,64	-0,60	0,54	0,52
	p	0,03*	0,01*	0,00[£]	0,00[£]	0,00[£]	0,00[£]	0,00[£]	0,01*
RMSSD	r	0,17	0,16	-0,43	-0,44	0,46	0,45	-0,46	-0,45
	p	0,39	0,42	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*
NN50	r	0,07	0,07	-0,32	-0,33	0,29	0,31	-0,41	-0,39
	p	0,71	0,71	0,11	0,10	0,14	0,12	0,03*	0,05*
SD1	r	0,17	0,16	-0,43	-0,44	0,46	0,45	-0,46	-0,45
	p	0,39	0,42	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*
SD2	r	0,22	0,20	-0,36	-0,37	0,43	0,40	-0,36	-0,34
	p	0,26	0,33	0,07	0,06	0,02*	0,04*	0,07	0,09
ISC	r	0,02	0,07	0,53	0,53	0,30	0,34	0,41	0,41
	p	0,92	0,72	0,00[£]	0,00[£]	0,13	0,08	0,04*	0,03*
IVC	r	0,16	0,17	-0,49	-0,50	0,41	0,41	-0,44	-0,42
	p	0,44	0,41	0,01*	0,01*	0,03*	0,03*	0,02*	0,03*

FCpr = Frecuencia cardiaca promedio en reposo, %FCmax = Porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima, Pot prom = Potencia en Vatios promedio durante la prueba, Pot rel = Potencia relativa (Potencia en Vatios máxima dividida por el peso corporal), [£] = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$. Nota. Las relaciones con el análisis en la frecuencia no se muestran por no haber sido estadísticamente significativas

La repuesta clásica descrita para el comportamiento de la IL-6 con el ejercicio incluye su aumento inmediato al terminar la actividad con una reducción de la concentración algunas horas después (219). Sin embargo, las concentraciones de IL-6 en el plasma sanguíneo luego del ejercicio, están relacionadas a la intensidad del mismo, ya que estas son muy superiores luego de ejercicio de alta intensidad tipo entrenamiento interválico, más que actividades de moderada o baja intensidad (220), de la misma forma, actividades de larga duración, produce mayores cambios en las concentraciones de IL-6 que actividades de corta duración (221).

Se supone que la IL-6 tiene un papel importante en el proceso de regulación energética durante y posterior al ejercicio, mediante mecanismos independientes, pero relacionados a la acción de las catecolaminas plasmáticas, ya que se ha reportado una relación significativa entre el aumento de la IL-6 post ejercicio y la concentración de adrenalina ($r = 0,63$) y noradrenalina ($r = 0,57$) (222).

De otra parte la respuesta de la IL-6 parece no tener una amplia relación con el nivel de entrenamiento, ya que tanto personas físicamente activas como sedentarios presentan una elevación similar de los valores de IL-6 posterior al entrenamiento, sin embargo, es la magnitud del cambio es la que presumiblemente cambia con el nivel de entrenamiento (223).

Los resultados encontrados al finalizar el ejercicio fueron mínimos (una reducción del 2,4%), mientras que pasadas 24 horas el comportamiento fue similar al descrito en la literatura, esto quiere decir, que se encontró una reducción de la concentración del IL-6 del 15,1%. Los resultados obtenidos no demostraron cambios significativos en la concentración de IL-6, lo que podía relacionarse al hecho que, tanto la intensidad como la duración del estímulo no fueron suficientes para inducir un cambio significativo en los sujetos.

En el caso del comportamiento del sIL6R, inmediatamente después del ejercicio no se ha encontrado un aumento significativo de su concentración (224), algunos estudios han demostrado que su concentración se reduce pasadas 24 y hasta 72 horas después de un

estímulo intenso de entrenamiento de fuerza (225), pero tiene a incrementarse en presencia de estímulos intensos de ejercicio aeróbico asociándose este cambio con el cambio de marcadores inflamatorios como la proteína C Reactiva (226). Nuestros resultados evidenciaron que el sIL6R aumentó significativamente solo en la población de hombres físicamente activos quienes realizaron un esfuerzo físico mayor, de la misma forma, se encontró que entre mayor fue el porcentaje de frecuencia cardiaca al cual hizo la prueba física, mayor sIL6R lo que es acorde a la relación entre su concentración plasmática y el esfuerzo.

Los resultados de cómo se comporta el TNF α no han sido iguales en todos los estudios, ya que algunos utilizando sujetos jóvenes ha demostrado como tanto personas físicamente activos como sedentarios presentan una disminución del TNF α (222), así como en ejercicios de muy larga duración se incrementan las concentraciones de TNF α y en ejercicios de moderada intensidad no se producen cambios significativos. El comportamiento del TNF α en este estudio no mostró diferencias significativas al comparar el reposo con el post ejercicio inmediato, ni en reposo con el ejercicio pasado 24 horas, lo que sugiere que la intensidad y el tiempo del ejercicio pudieron no ser suficientes para inducir un proceso inflamatorio basado en un respuesta celular como la que sucede cuando se incrementan las concentraciones de TNF α (227).

Poca evidencia existe del efecto que el ejercicio físico tiene sobre los receptores solubles de TNF α , excepto algunos estudios de intervención a través del ejercicio donde el objetivo era reducir el proceso inflamatorio en enfermedades como lo osteoartritis (228), o analizar la relación con el aumento de la masa ósea (229), los resultados obtenidos en este estudio no demostraron cambios significativos en el comportamiento de los receptores solubles de TNF α , lo que sugiere que el cambio inflamatorio fue mínimo.

Cuando se evaluó la composición corporal con los marcadores inflamatorios se encontró que varias citoquinas inflamatorias (TNF α , sTNFR2 y sIL6R) tuvieron una relación positiva con el tejido adiposo y negativa con la masa muscular, resultado este acorde con la mayoría de las publicaciones recientes que asocian al tejido adiposo con procesos

inflamatorios (230), al tiempo que destacan al músculo esquelético con una respuesta anti-inflamatoria (231).

El análisis de los marcadores inflamatorios en relación a la actividad del SNA, mostró en general una escasa relación, sin embargo el sIL6R se asoció de manera estadísticamente significativa con respuestas simpáticas como la relación LF/HF y el ISC, y de manera inversa con respuestas parasimpáticas como el RMSSD, la HF y el IVC. Aunque la relación entre inflamación y actividad autonómica ha sido demostrada, ésta es evidente en procesos inflamatorios claramente instaurados como pacientes hipertensos, diabéticos o con enfermedad cardiovascular (232).

Estudios previos han demostrado que las concentraciones de la Proteína C Reactiva (PCR) son inversamente proporcionales a la reducción de la HF de la VFC (233;234). Adicional a ello, relaciones débiles se han encontrado entre la PCR y el Amiloide sérico A con la HF (235), entre la IL-6 en conjunto con el Factor Tisular soluble y la HF (236), y la IL-6 y el fibrinógeno en relación a la potencia total de la HRV (237).

Ninguno de los estudios que ha involucrado la IL-6 ha demostrado relaciones fuertes, los hallazgos han sido similares encontrados en este estudio, lo cual podría relacionarse con el hecho de que la IL-6 es una citoquina que se produce en condiciones de inflamación, pero que a la vez es producida por el músculo esquelético en condiciones de ejercicio físico, siendo en este caso una citoquina antiinflamatoria. Así pues, para que el efecto sea efectivamente inflamatorio se requiere que la señalización sea de tipo trans (mediada por el receptor soluble de IL-6), diferente de la señalización clásica que tiene un potencial efecto regulador energético y no requiere del sIL6R (50). Figura 2.3.10.

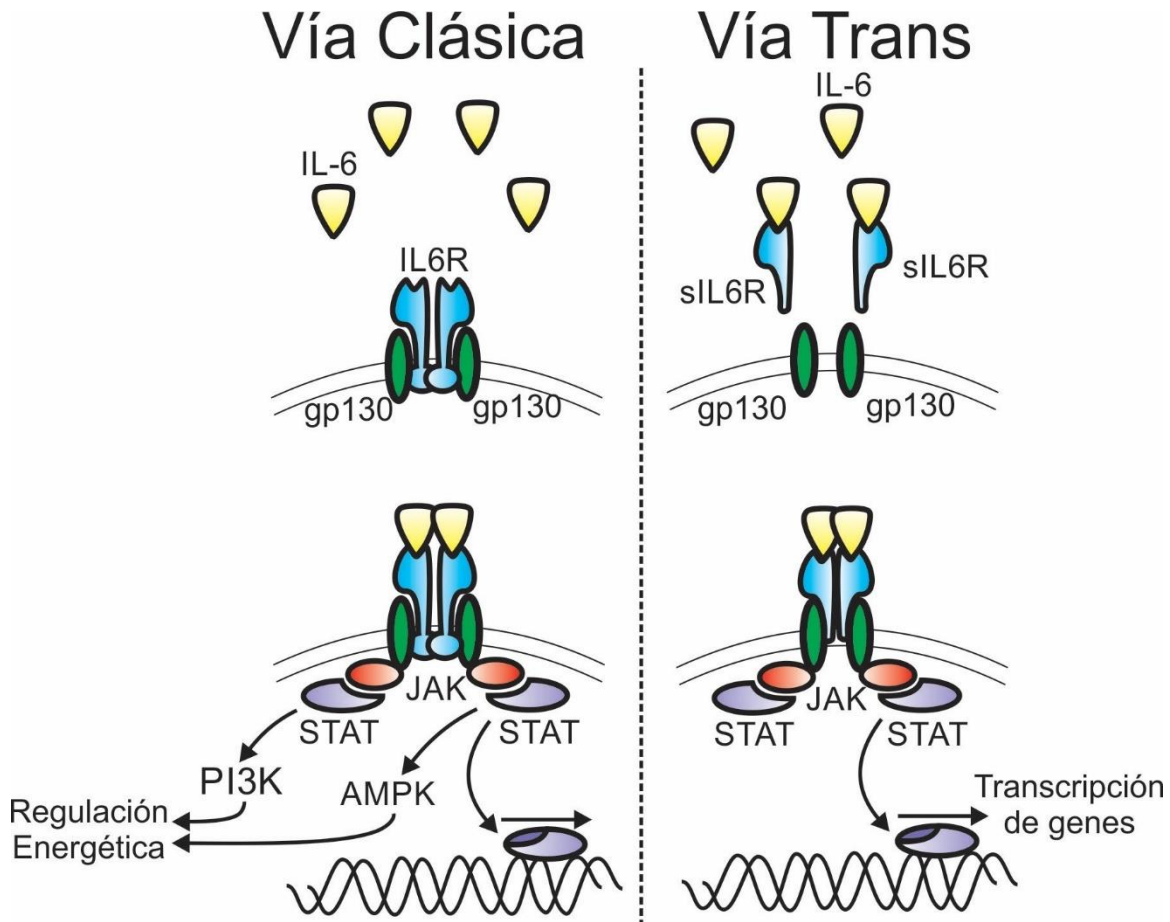


Figura 2.3.10. Diferencia entre los mecanismos de señalización Clásica y Trans para la IL-6.

Varias citoquinas inflamatorias tienen la capacidad de modificar respuestas del SNC, esto es fácil de entender en condiciones patológicas, sin embargo, en ausencia de patología o en procesos inflamatorios subclínicos entender la asociación entre inflamación actividad autónoma es más complicado (238).

Estudios en ratas han permitido identificar que: existe una alta expresión de gp130 en órganos sensoriales circunventriculares como el órgano vascular de la lámina terminal (OVLT), lo que permitiría transmitir señales desde el plasma al SNC (239) y que en áreas hipotalámicas (núcleos dorsomedial, ventromedial y preóptico medial) se expresa también la IL-6 y su correceptor (240). Esto significa que un aumento en la concentración plasmática de IL-6 y de sIL6R puede estimular áreas hipotalámicas lo que se asocia con respuestas como la fiebre o la reducción del apetito, pero también puede producir

respuestas autonómicas como una mayor actividad simpática y un descenso de las respuestas parasimpáticas.

También en ratas, se ha descrito el efecto de la vía trans de la IL-6 se asocia al aumento de la presión arterial en relación con cambios plasmáticos de angiotensina II (241), la inyección intraventricular cerebral de IL-6 simulando procesos inflamatorios del SNC generó respuestas simpáticas periféricas (242), y la inyección de IL-6 a nivel del Núcleo del tracto solitario (NTS) moduló el reflejo barorreceptor reduciendo la actividad parasimpática gracias a que las células del NTS expresan el correceptor gp130 (243).

Por último, los cardiomiocitos expresan ampliamente el gp130 al igual que muchas otras células en el sistema cardiovascular (244), donde la señalización mediada por la IL-6/sIL6R produce respuestas protectoras (anti-apoptóticas), pero en concentraciones altas favorece la hipertrofia cardiaca lo cual se asocia al desarrollo de falla cardiaca (245), la IL-6 tiene al parecer un efecto directo sobre los cardiomiocitos reduciendo la respuesta cronotrópica e inotrópica (246), aunque los mecanismos no son claros podrían involucrar un proceso de regulación de canales o receptores asociado al sistema JAK/STAT en el cardiomiocito.

CONCLUSIÓN Y APORTE A LA TESIS

El sistema inmune es un sistema dinámico que responde de manera constante a múltiples estímulos produciendo citoquinas. Uno de los sistemas que responde de manera directa a estas citoquinas es el sistema nervioso autónomo, de tal forma que cambios inflamatorios incluso sutiles tienen una representación en parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Este estudio demuestra que los marcadores inflamatorios clásicos como la adiponectina, la IL-6 y el TNF α , no generan respuestas tan evidentes como sí lo hacen los receptores solubles, especialmente el receptor soluble de IL-6 (sIL6R). El mecanismo inflamatorio propuesto involucra una forma de señalización denominada trans que al parecer genera un efecto directo a nivel central y periférico que acompaña una mayor respuesta simpática y una inhibición de la respuesta parasimpática. Figura 2.3.11.

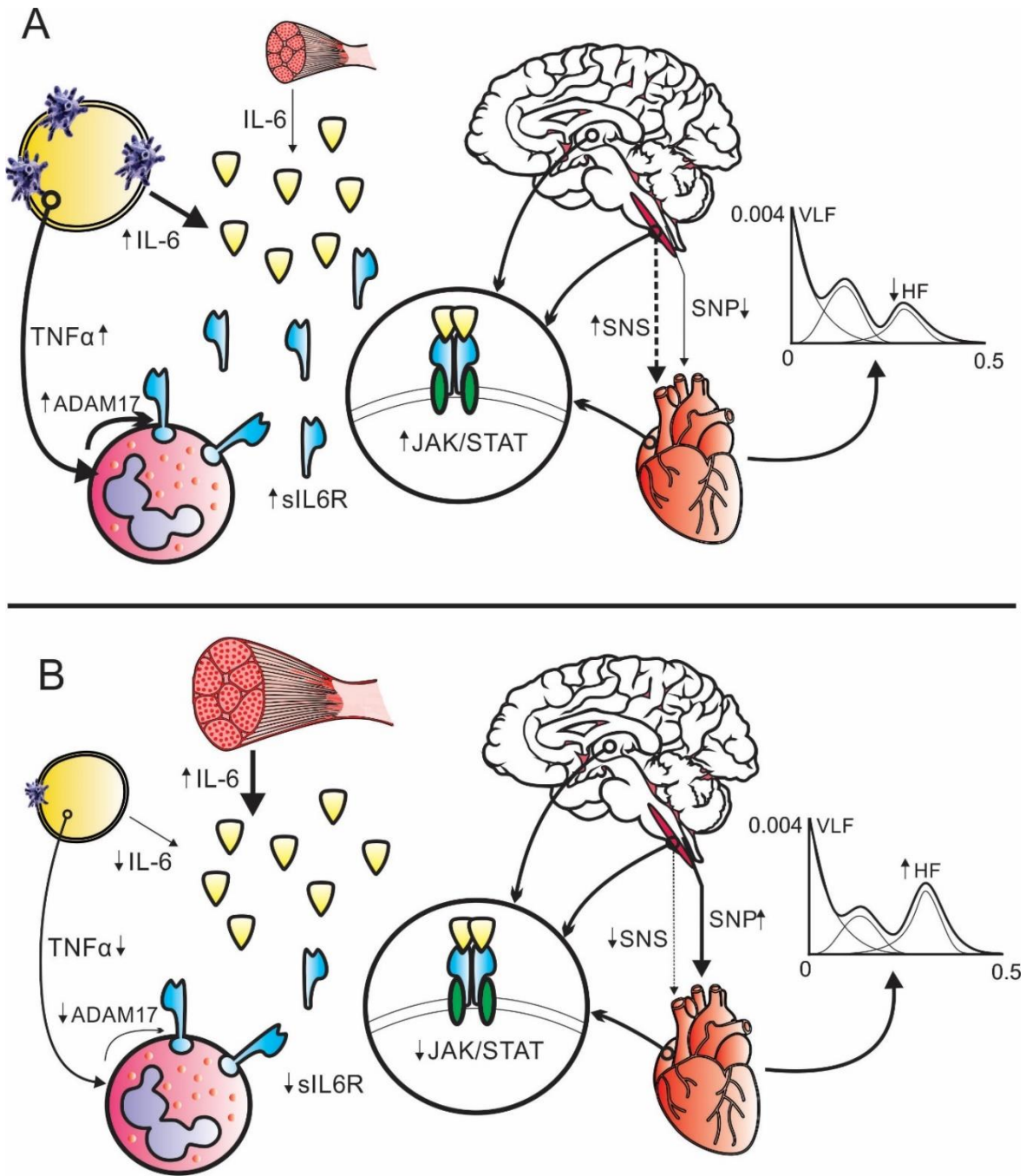


Figura 2.3.11. Representación esquemática de la teoría de regulación autonómica propuesta a partir de cambios inflamatorios, ADAM17 = Disintegrina y metaloproteínasa que contiene el dominio proteico 17, enzima responsable de liberar el sIL6R de la membrana de los polimorfonucleares.

2.4. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD CORTICAL SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

INTRODUCCIÓN

La Electroencefalografía (EEG) es una técnica diagnóstica que permite evaluar la actividad eléctrica de las estructuras cerebrales mediante la utilización de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo; clásicamente las ondas obtenidas se clasifican de acuerdo a la banda de frecuencia en que se presentan: beta (>13 Hz), alfa (8 - 13 Hz), theta (4 - 8 Hz) y delta (0,5 - 4 Hz). En adultos jóvenes en condiciones de reposo, relajación y sin actividad mental los ritmos predominantes son beta y alfa, mientras que la presencia de ondas theta, se relaciona en ocasiones a condiciones patológicas no siendo claro su origen o significado (247).

Diversos estudios electrofisiológicos han demostrado que en áreas del cerebro como la corteza frontal se incrementa la actividad theta durante procesos de aprendizaje (248), este incremento de ondas theta se hace evidente en la transición del reposo hacia la observación, y coinciden con las respuestas de uso de memoria episódica (249), especialmente cuando se utiliza memoria de trabajo (250;251).

De otra parte, la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha sido ampliamente utilizada para la evaluación de múltiples condiciones tanto fisiológicas como patológicas, por la representación directa de la actividad del sistema nervioso autónomo a múltiples estímulos externos (252). Estudios previos han demostrado que el estrés mental (evaluado a través de pruebas de concentración), lleva a una reducción de la VFC lo que sugiere un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática (253).

Estudios previos han relacionado la actividad de la corteza frontal (especialmente la corteza frontal derecha) al proceso de control de la actividad autonómica y, por lo tanto, a la modulación de la VFC (36). Sin embargo, existen pocos trabajos que relacionen la actividad electroencefalográfica propia de los procesos de aprendizaje con cambios autonómicos.

OBJETIVO

Este trabajo busca evaluar la relación entre la actividad neuronal cortical frontal evaluada a través de electroencefalografía y la respuesta autonómica evaluada a través de VFC frente a tareas cognitivas observacionales, de concentración, memoria y juego.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio transversal descriptivo con dos grupos (Grupo hombres n = 20 y grupo mujeres n=19) con promedio de edad de $21,2 \pm 2,32$ años. Los criterios de inclusión considerados fueron: individuos con una edad entre 18-24 años, sin consumo previo de sustancias que afecten el sistema nervioso (cafeína, alcohol, tabaco). Aun reuniendo los criterios descritos, los pacientes fueron excluidos si al analizar las señales biológicas estas se encontraban contaminadas con ruido en exceso que impidiera realizar su limpieza, así como alguna condición limitante observada en la valoración clínica previa que pudiera afectar la respuesta autonómica (ausencia de sueño, estrés físico asociado a dolor o lesiones entre otras).

El estudio y sus procedimientos fueron ajustados a los principios establecidos en la carta de Helsinki (2013). En consecuencia, todos los individuos fueron informados de las características del estudio, sus objetivos, los procedimientos a aplicar, los riesgos potenciales y el uso de la información, aprobando su participación con su firma y huella. De cara a garantizar la integridad de los participantes fue necesaria una valoración clínica inicial por parte del personal biomédico del estudio, en la cual se evaluaron las condiciones de elegibilidad y el control de potenciales riesgos para la salud.

MUESTREO

Considerando los criterios descritos y la complejidad de los procedimientos de laboratorio a emplear, se acudió a un muestreo no probabilístico y una agrupación de los grupos por género. Por tanto, un total de 40 individuos de ambos géneros fueron incluidos en el estudio, los cuales fueron divididos en dos grupos (Hombres n = 20; Mujeres n = 20). Al

final del proceso se establece una pérdida muestral del 2,5% (una mujer), explicada por la baja calidad de las señales adquiridas.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS

De cara a controlar fuentes de invalidación relacionadas con las condiciones de aplicación de protocolos e instrumentos se determinó que los participantes fueran evaluados en horas de la mañana e interrogados sobre la calidad del sueño y el uso de cafeína, alcohol o cigarrillo durante las 24 horas previas. Por tanto, aquellos individuos que incumplían a alguna de estas condiciones fueron programados nuevamente en otra sesión, de manera que se garantizara unas condiciones mínimas para la toma y registro de las variables.

ADQUISICIÓN DE SEÑALES

La adquisición de las variables se hizo mediante un equipo PowerLab 8/35 (ADInstruments Europe, Oxford, UK), la señal electroencefalográfica se obtuvo mediante electrodos de oro plateado dispuestos en posición frontopolar izquierda FP1, frontopolar derecha FP2, Temporal izquierda T3 y Temporal derecha T4 y un electrodo de referencia a nivel auricular A1 y A2, para un montaje longitudinal FP1-T3 y FP2-T4, según el sistema internacional 10/20. Para la adquisición se utilizó una ganancia $\times 10^6$ usando un filtro digital pasa baja con frecuencia de corte 35Hz y frecuencia de muestreo de 400Hz, el software utilizado en la adquisición de las señales fue LabChart 8 (ADInstruments). Figura 2.4.1.

La señal electrocardiográfica se obtuvo mediante una derivación DII (60°), ubicando un electrodo negativo en el acromion derecho, un electrodo positivo en la espina iliaca anterosuperior izquierda y un electrodo neutro en la espina iliaca anterosuperior derecha. Para la adquisición se utilizó una ganancia $\times 10^3$ y se usó un filtro digital pasa baja de 30Hz a una tasa de muestreo de 400Hz también utilizando LabChart 8 (ADInstruments). Figura 2.4.1.

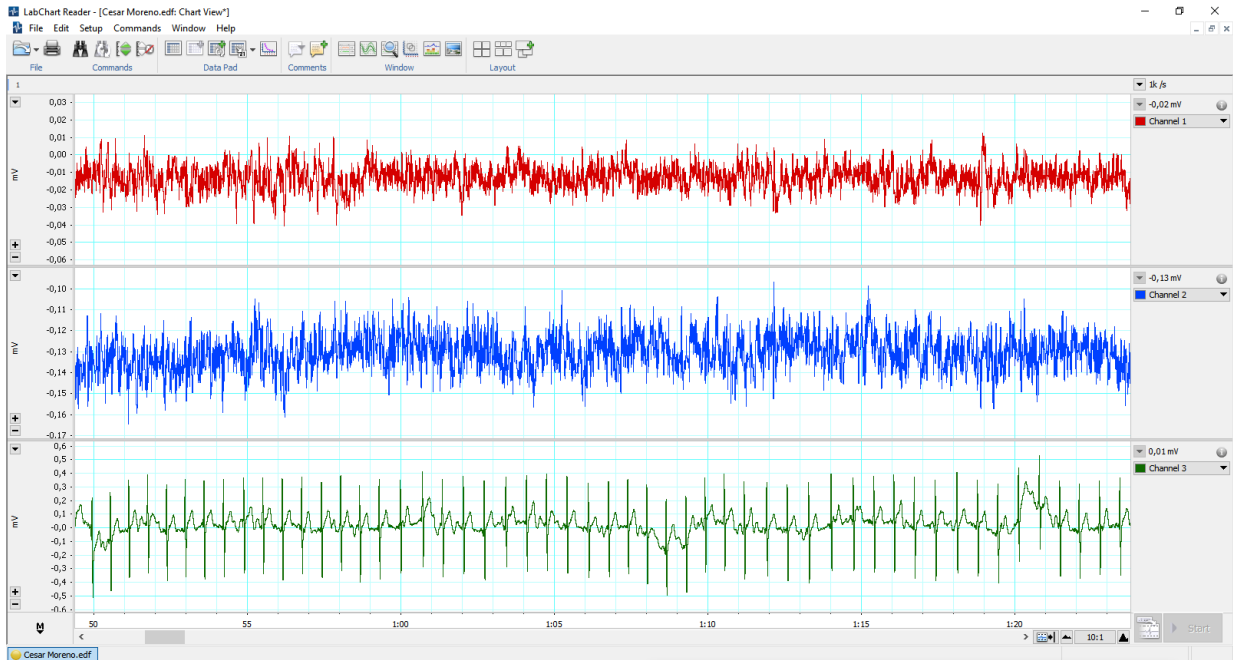


Figura 2.4.1. Ejemplo de las señales obtenidas, el registro en rojo corresponde a la señal electroencefalográfica FP1-T3, el registro en azul a la señal electroencefalográfica FP2-T4, y el registro en verde la señal electrocardiográfica.

FASES DEL PROCEDIMIENTO

Cada uno de los participantes cumplió con cinco fases seguidas durante el estudio: (1. Reposo), durante 2 minutos se recolectaron las señales en reposo con el paciente en posición sedente, (2. Observación), durante 30 segundos se le permitió al evaluado observar una serie de imágenes con su respectivo nombre, Figura 2.4.2A. (3. Memoria), luego de la observación el evaluado tuvo un tiempo de 2 minutos para consignar el nombre del mayor número de imágenes que recordara, (4. Concentración), durante 3 minutos el evaluado resolvió el Test de Harris & Harris para concentración (254), consistente en una cuadrícula con números aleatorios entre el 0 y el 99, Figura 2.4.2B. (5. juego), por último los participantes del estudio jugaron durante 10 minutos el juego para PC “reto mental” (Gameloft París, Francia), que reúne pruebas de memoria, habilidad visual, lógica, matemáticas y atención.

A



B

71	06	83	54	64	33	49	11	98	41
50	47	28	10	37	58	75	68	56	85
36	14	25	00	16	19	03	79	07	91
18	62	76	22	38	46	27	44	53	31
88	82	66	42	05	78	73	40	13	69
26	02	72	32	93	84	15	59	63	95
99	35	55	09	29	70	87	23	80	48
20	89	51	60	77	34	01	65	92	86
96	17	08	81	24	90	12	39	30	04
67	43	94	57	97	61	52	45	21	74

Figura 2.4.2. (A). Figuras utilizadas para la evaluación de la observación y la memoria, (B). Test de Harris & Harris utilizado para evaluar la concentración (254).

ANÁLISIS DE LAS SEÑALES

Para el análisis de la señal electroencefalográfica se utilizó Matlab r2014a (Mathworks, Massachusetts, USA), luego de seleccionar un periodo de tiempo libre de artefactos se extrajo la serie temporal (ST) y mediante la transformada rápida de Fourier (FTT) se obtuvo la densidad espectral de potencia (DEP), luego se calculó la energía en cada banda del EEG (beta, alfa, delta y theta) utilizando el método trapezoidal, el cual representa el área bajo la curva en una banda de frecuencia (255;256), Figura 2.4.3.

Finalmente, se determinó el peso porcentual de energía que aporta cada ritmo a la energía total del EEG. Figura 2.4.4.

El análisis de la VFC se realizó mediante el software Kubios HRV, University of Kuopio (94). La fase de pre procesamiento de la señal de FC, consistió en el retiro de artefactos (variaciones del intervalo RR superiores a dos desviaciones estándar con respecto al promedio) y el filtrado de la señal utilizando un filtro pasa alta tipo *Smoothness priors* con un valor de Lambda de 300 y una frecuencia de corte de 0,035Hz (155).

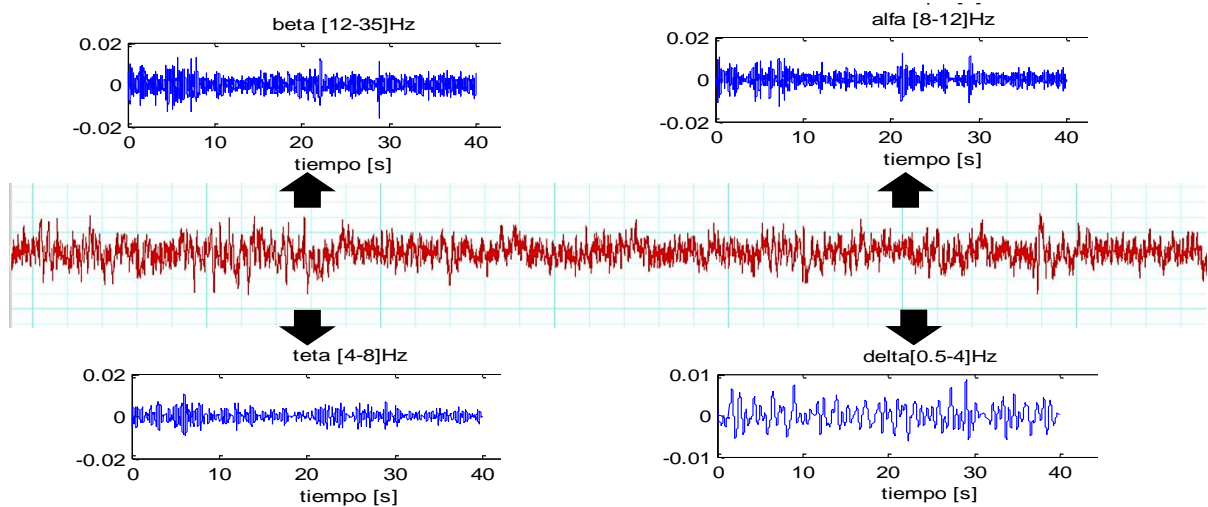


Figura 2.4.3. Distribución de frecuencias a partir de una señal libre de artefactos.

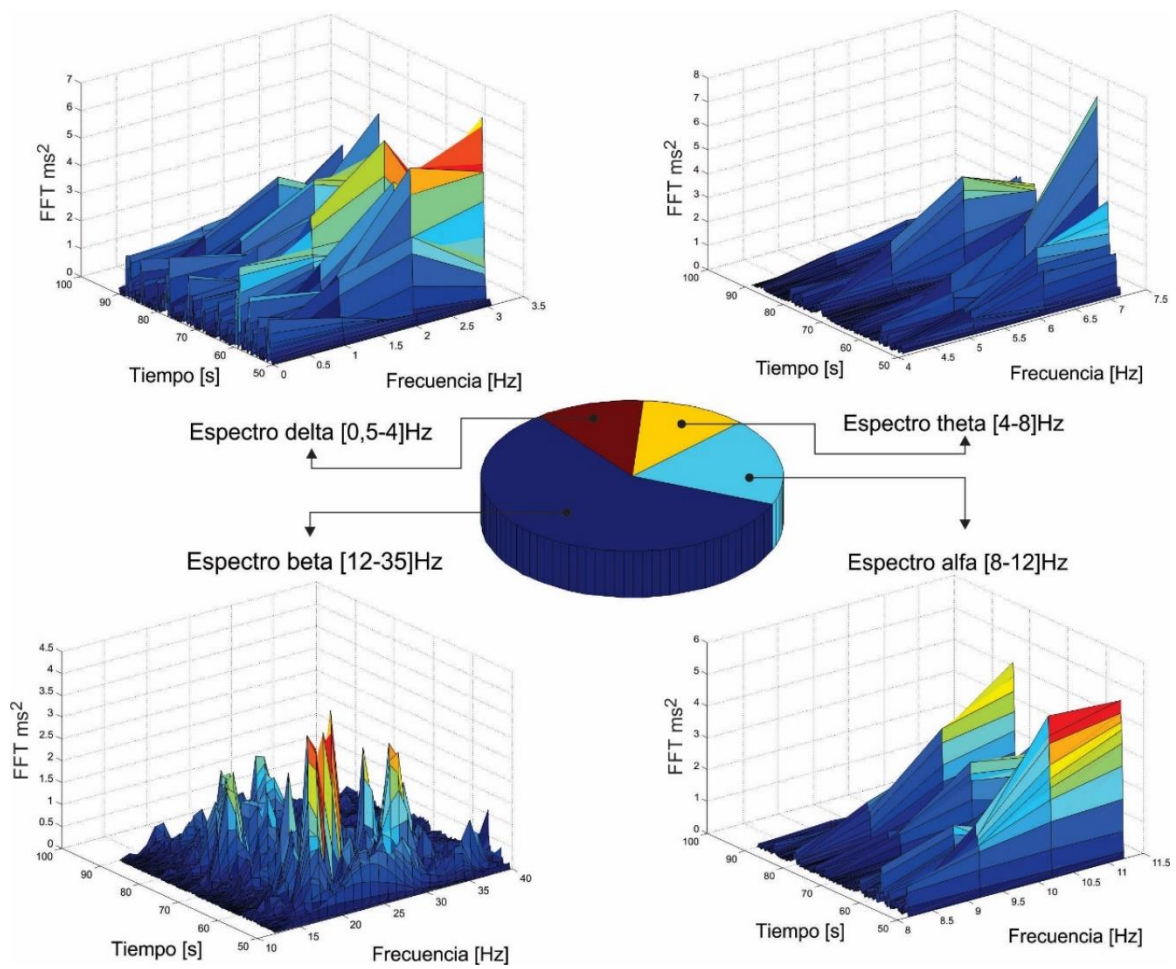


Figura 2.4.4. Distribución porcentual de las frecuencias.

A partir del tacograma obtenido libre de ruido, en la ST fue analizado el promedio de la frecuencia cardiaca (FC). Para el análisis en el dominio de la frecuencia a partir de la ST fue necesario realizar interpolación *spline cubic* debido a que los latidos cardiacos no son equidistantes. Finalmente, una tasa de 4 Hz con muestras equidistantes fue utilizada, a continuación se aplicó una FFT para obtener la DEP y los parámetros de potencia fueron obtenidos (en valores RMS y porcentual del total de la potencia) en la muy baja frecuencia (VLF 0 - 0,04 Hz), baja frecuencia (LF 0,04 – 0,15 Hz) y alta frecuencia (HF 0,15 – 0,4 Hz), según protocolo descrito en el capítulo 2.1.

Tabla 2.4.1. Operacionalización de Variables recolectadas para el estudio

Nombre de la variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional (indicador)	Escala de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Edad	Tiempo de vida del paciente en años al momento de la toma de los datos.	Edad: Número de años.	Cuantitativa discreta dada en años.
VARIABLES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS			
Ondas delta	Ondas cuya frecuencia está entre 0,5 – 4 Hz	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Ondas theta	Ondas cuya frecuencia está entre 4 – 8 Hz	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Ondas alfa	Ondas cuya frecuencia está entre 8 – 13 Hz	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Ondas beta	Ondas cuya frecuencia es superior a 13 Hz	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

RR	Tiempo expresado en milisegundos que tienen de diferencia dos latidos consecutivos	milisegundos	Cuantitativa continua dada en milisegundos
Frecuencia cardiaca	Inverso del RR, corresponde al número de veces que late el corazón en un minuto	Latidos por minuto	Cuantitativa continua dada en latidos por minuto
Análisis de la VFC en dominio de la Frecuencia	Conjunto de variables que surgen de transformar la señal al espectro de frecuencias	HF = % o ms ² LF = % o ms ² HFun = % LF/HF = un	Cuantitativa continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La homogeneidad en el comportamiento de las variables fue evaluada utilizando el estadístico de Levene. Las diferencias entre cada uno de las fases del estudio: (reposo, observación, memoria, concentración y juego) se determinaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, seguido de comparaciones post hoc de diferencias mínimas significativas (DMS). t student para muestras no pareadas se usó para establecer las diferencias entre hombres y mujeres y las correlaciones entre las variables se establecieron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La diferencia se consideró estadísticamente significativa con una $p < 0,05$ y altamente significativa con $p < 0,01$.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de ondas electroencefalográficas entre hombres y mujeres; existiendo en ambos grupos un

predominio de ondas Beta a todo lo largo de la evaluación, Figura 2A; de la misma forma, tampoco se observaron diferencias en las variables asociadas a VFC y la FC aunque fue superior siempre en mujeres solo fue significativa su diferencia en la fase de memoria ($p < 0,01$) y juego ($p = 0,02$). Figura 2.4.5.

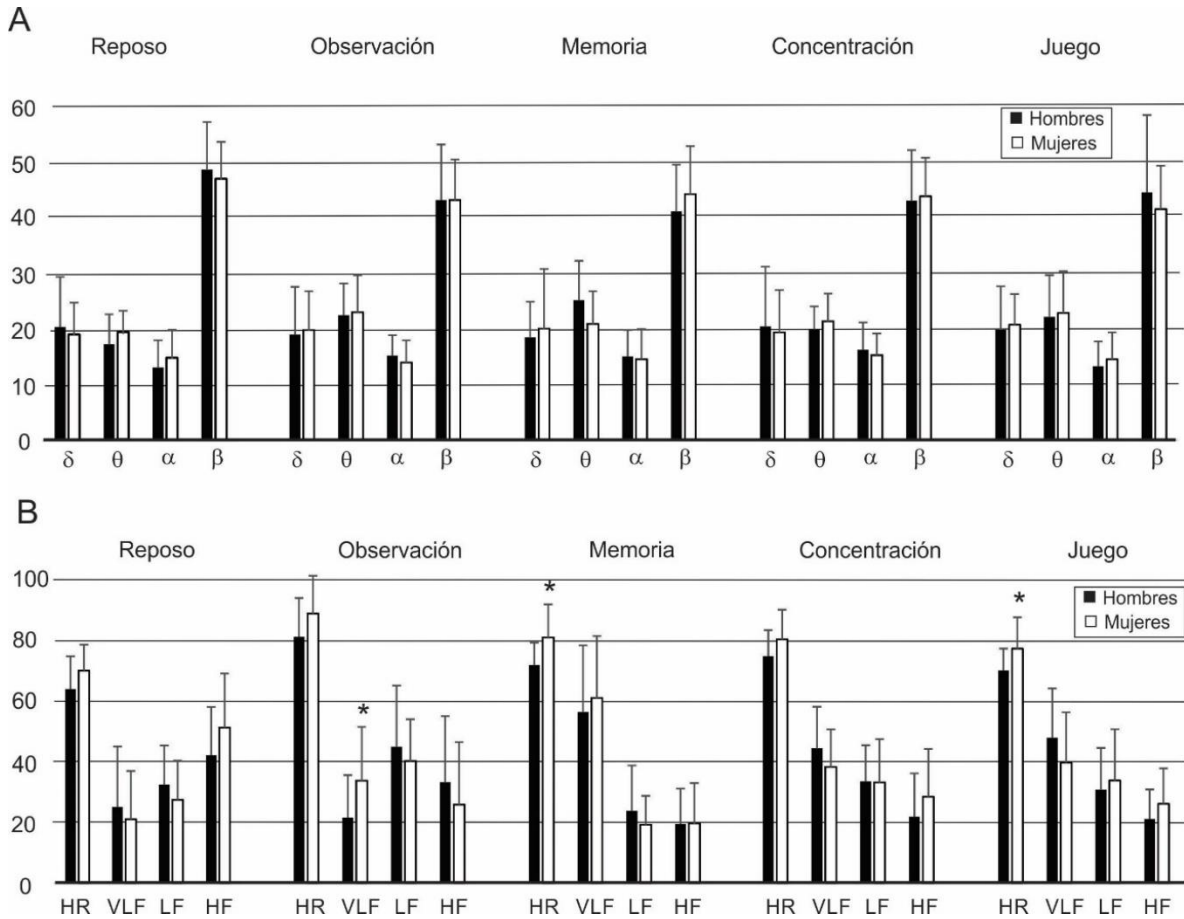


Figura 2.4.5. Respuestas encontradas entre los datos de hombres y mujeres (A) Actividad electroencefalográfica (δ – Ondas delta 0,5 – 4 Hz), (θ – Ondas Theta 4 – 8 Hz), (α = Ondas alfa 8 – 13 Hz) y (β – Ondas Beta > 13 Hz). (B) Diferencia entre los datos de frecuencia cardiaca (FC) y VFC: (VLF – Muy baja frecuencia 0-0,04 Hz), (LF – Baja frecuencia, 0,04 – 0,15 Hz) y (HF – Alta frecuencia 0,15 – 0,4 Hz). * Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,01$.

El análisis de la varianza mostró diferencias significativas entre las diferentes fases de la evaluación para el comportamiento de ondas Theta, para ondas Beta las diferencias se observaron al comparar cada fase con el reposo, la FC y la VFC, también mostraron diferencias significativas en la mayoría de las variables Tabla 2.4.2.

Tabla 2.4.2. Resultados de ANOVA para la evaluación de las diferencias entre las variables.

	ANOVA	Observación	Memoria	Concentración	Juego
EEG - Theta	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	NS	< 0,01 [£]
EEG - Beta	NS	0.02*	<0,01*	0.03*	0.02*
FC	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01*
VFC - VLF%	< 0,01 [£]	NS	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]
VFC - LF%	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01*	NS	NS
VFC - HF%	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]
LF/HF	< 0,01 [£]	< 0,01 [£]	NS	NS	NS

Prueba de diferencias mínimas y su significativas entre las variables comparada con el reposo. FC: Frecuencia Cardiac. VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardiac. VLF: Muy baja frecuencia. LF: Baja frecuencia. HF: Alta frecuencia. * $p < 0,05$. [£] $p < 0,01$. NS: No significativo.

Comparados con la señal obtenida en reposo, se observa que las variables electroencefalográficas con cambios estadísticamente significativos fueron el porcentaje de ondas Theta, las cuales aumentaron ($p < 0,01$), hubo una reducción de las ondas Beta, las ondas Delta no presentaron variación y para las ondas alfa solo durante la fase de concentración de los hombres donde aumentó de 13,2% a 16,3% ($p = 0,03$). Tabla 2.4.2. y Figura 2.4.5.

Las correlaciones entre cambios electroencefalográficos y VFC, vincularon el aumento de las ondas Theta con una reducción del porcentaje de señal HF ($r = -0,86$), y un aumento de la FC ($r = 0,71$), de la misma forma también se asoció la reducción de ondas Beta a una disminución del porcentaje HF ($r = 0,96$) y a un aumento de la FC ($r = -0,75$). Tabla 2.4.3.

Los cambios en conjunto de la distribución de ondas en el EEG, la variación de la FC y la distribución de la VFC se observa en la Figura 2.4.6.

Tabla 2.4.3. Correlaciones entre los datos electroencefalográficos y datos de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

	Theta 4 - 8 Hz			Beta < 13 Hz		
	Hombres	Mujeres	Todos	Hombres	Mujeres	Todos
FC	0,50	0,73	0,71	-0,69	-0,57	-0,75
VLF%	0,57	0,24	0,63	-0,59	-0,39	-0,68
LF%	-0,24	0,65	0,03	0,13	-0,46	-0,06
HF%	-0,69	-0,71	-0,86	0,80	0,76	0,96
LF/HF	0,26	0,70	0,47	-0,39	-0,45	-0,45

FC: Frecuencia Cardiaca. VLF: Muy baja frecuencia. LF: Baja frecuencia. HF: Alta frecuencia.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el comportamiento de la FC en todo el grupo de estudio fue superior durante el periodo de observación, memoria, concentración y juego, en comparación con el reposo; una respuesta que puede relacionarse inicialmente con una inactivación autonómica parasimpática, la cual se observa en la reducción de la señal HF de la VFC (252). Estos resultados son similares a los reportados en otras situaciones como: la transición desde el reposo hacia la actividad física, los cuales se acompañan de un aumento de la FC explicado especialmente por supresión vagal (257).

Respuestas autonómicas similares a las reportadas en este estudio, se han encontrado en diversas formas de estrés psicosocial (258). Se presume que la presión evolutiva ha impulsado adaptaciones funcionales para centrar la atención en la detección de amenazas, basados en la información que provea la vía visual sin mediación inicial de la conciencia, todo para facilitar respuestas fisiológicas autonómicas (259), situación similar

a la observada en actividades que requieren memoria a corto plazo, en las cuales se ha encontrado un incremento en la actividad simpática (260).

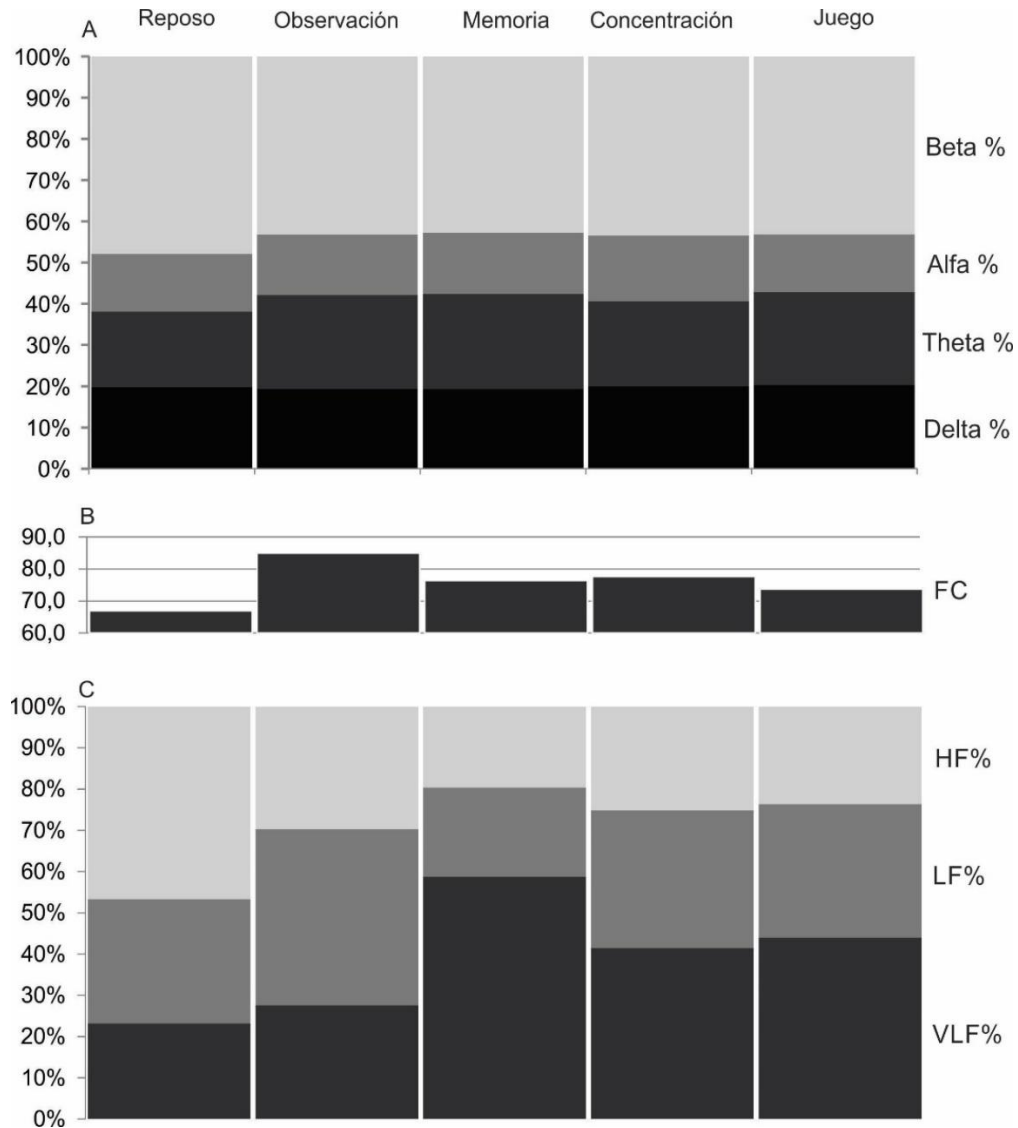


Figura 2.4.6. Respuestas fisiológicas observadas durante cada fase del estudio, promedio para todos los individuos $n = 39$ (A), Comportamiento de la actividad electroencefalográfica, (B) FC = Frecuencia cardiaca promedio, (C), Variabilidad de la frecuencia cardiaca expresada en porcentaje: VLF = Muy baja frecuencia, LF = Baja frecuencia y HF = Alta frecuencia

Experimentos en ratas han demostrado un incremento de ondas Theta ante un estímulo nuevo asociado al proceso de aprendizaje (248), y de la misma forma durante procesos de atención, en los cuales se produce una reducción de los ritmos corticales Beta y Gamma que anteceden a un incremento de Theta (261). Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio donde se evidenció una reducción de ritmo Beta y aumento de Theta durante la transición reposo-observación.

Los hallazgos proponen que los estímulos visuales que evocan procesos cognitivos de aprendizaje generan estímulos en la corteza prefrontal medial, la cual se encarga de procesos de asociación e involucra entre otras: contexto, ubicación espacial, eventos, respuestas emocionales, al igual que toma de decisiones (262), la participación de esta región es evidenciable por una mayor actividad de ondas theta (263). Desde la corteza prefrontal se proyectan neuronas inhibitorias (GABAérgicas) hacia el núcleo central de la amígdala (CeA), lo que se asocia al desarrollo de emociones (37).

Desde el CeA a su vez está demostrado que se proyectan axones glutaminérgicos hacia la médula ventrolateral rostral desde donde se proyectan fibras excitatorias simpáticas preganglionares vía retículo espinal (264), y de otra parte, desde el CeA también se proyectan fibras inhibitorias GABAérgicas hacia el núcleo del tracto solitario lo que podría relacionarse con una reducción de la actividad parasimpática (38).

En los procesos de comprensión de la regulación de la actividad autonómica cardiovascular, clásicamente se tiene en cuenta: el papel de los barorreceptores (26;27) y los quimiorreceptores (31), sin embargo, en la actualidad la adecuada comprensión requiere tener en cuenta de forma adicional el efecto mecánico del sistema respiratorio (32), el efecto de mecanorreceptores musculares (33) la presencia de citoquinas proinflamatorias por acción directa sobre el hipotálamo, (265;266) y el efecto de la actividad cortical descrito hasta ahora en condiciones de sueño (267) y como lo evidencian los resultados expuestos, también la actividad cortical en vigilia cuando hay transición del estado de reposo hacia demandas cognitivas observacionales de concentración, memoria y juego.

Basados en la evidencia se ha sugerido al núcleo central de la amígdala como una posible estructura fundamental en la relación corteza cerebral – Sistema nervioso autónomo, sin embargo, es necesario desarrollar nuevos estudios para comprobar esta relación.

CONCLUSIÓN Y APORTE A LA TESIS

Cambios en la respuesta electroencefalográfica de la corteza prefrontal dados por una mayor actividad de ondas theta se asocian a una mayor actividad del sistema nervioso simpático y una menor respuesta del sistema nervioso parasimpático; esto sugiere que adicional a moduladores clásicos como los barorreceptores y los quimiorreceptores, la corteza cerebral participa activamente durante la vigilia de la regulación de la actividad autonómica, siendo evidenciable este fenómeno cuando del estado de reposo se pasa a una demanda cognitiva observacional.

La actividad cortical debe ser por lo tanto tenida en cuenta siempre que se quiera estudiar la respuesta autonómica.

2.5. INFLAMACIÓN Y SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (UN MODELO MATEMÁTICO)

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se cuenta con un amplio número de opciones para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), sin embargo, el análisis no lineal a partir del gráfico de Poincare, ha demostrado la mayor exactitud al buscar un parámetro de relación de la VFC con la respuesta autonómica, especialmente cuando a partir de los resultados del gráfico SD1 y SD2 se calcula la actividad simpática: índice simpático cardíaco (ISC) y la actividad parasimpática: índice vagal cardíaco (IVC) (124;268). Estos índices han sido evaluados a través de la administración de fármacos que modifican la respuesta del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), con muy buenos resultados (269).

Aunque el ISC y el IVC, no han sido ampliamente utilizados, han demostrado ser marcadores muy eficientes en patologías con pequeños cambios de la actividad autonómica como: previo a ataques de epilepsia (270), ataques psicógenos no epilépticos (271) y para identificar pacientes con Parkinson y desordenes en el sueño (272).

A partir de los resultados del ISC e IVC, se han propuesto modelos matemáticos que relacionan el comportamiento oscilatorio del sistema nervioso autónomo, una vez más, con mejores resultados que los análisis elaborados a partir de la distribución de frecuencias (273). Sin embargo no se ha encontrado en la literatura trabajos que vinculen la actividad del SNA con determinantes como el proceso inflamatorio evaluado a través de marcadores específicos de inflamación.

De otra parte, estudios previos han demostrado que el comportamiento de diferentes marcadores inflamatorios como la Interleucina 6 (IL-6), no tiene un comportamiento lineal y que es posible encontrar un aumento de esta en situaciones de inflamación (274), pero también en condiciones de estados antiinflamatorios (275), describiendo un comportamiento parabólico, mientras que otros marcadores como el receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R) se incrementan solo en casos de inflamación (276), lo que significa que su comportamiento si es lineal.

Gracias a que los modelos matemáticos han demostrado ser la mejor forma de comprender las posibles relaciones entre diferentes fenómenos, incluyendo los fenómenos biológicos (85), se ha generado la hipótesis que un modelo matemático basado en regresiones no lineales (93), puede representar la posible relación entre los cambios en la concentración de citoquinas que acompañan los procesos inflamatorios y las respuestas del SNA.

OBJETIVOS

Determinar el mejor modelo matemático que relacione la actividad del sistema nervioso autónomo al variar las concentraciones de los marcadores inflamatorios IL-6 y su receptor soluble.

Generar una relación matemática a partir de datos previos, que permita explicar de una mejor forma los cambios del sistema nervioso autónomo.

Evaluar el posible impacto de otras variables como la composición corporal en el comportamiento final de un modelo que relacione inflamación y sistema nervioso autónomo.

METODOLOGÍA

POBLACIÓN

Los datos a partir de los cuales se calibró el modelo corresponden a marcadores inflamatorios y datos de actividad de SNA de 27 sujetos (13 hombres de $19,3 \pm 1,6$ años y 14 mujeres de $19,1 \pm 1,7$ años), los criterios de inclusión y exclusión se encuentran en el subtítulo muestreo del capítulo 2.3.

VARIABLES UTILIZADAS

Las variables a partir de las cuales se desarrolló el modelo matemático incluyeron:

Actividad del SNA: evaluados a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Los datos fueron tomados con el monitor de frecuencia cardiaca Polar RS800CX, analizados a través del software Kubios. Las variables iniciales escogidas para la

generación del modelo incluyeron: SD1, SD2, el Índice Simpático Cardíaco (ISC) dado como la relación SD2/SD1 y el Índice Vagal Cardíaco (IVC) calculado a partir del $\text{Log}_{10}(\text{SD1} * \text{SD2})$ (124), más adelante se incluyó una nueva variable denominada índice autonómico (IA), que surge de la relación entre IVC/ISC, véase más adelante.

Comportamiento inflamatorio: Interleucina 6 (IL-6) y receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), evaluados a partir del plasma sanguíneo de cada uno de los participantes minutos después de haber sido evaluada la actividad de su sistema nervioso autónomo.

Los detalles del análisis de la VFC se describen en el capítulo 2.1, y detalles de la recolección de las muestras sanguíneas y análisis de los marcadores inflamatorios en el capítulo 2.3.

MODELOS DE REGRESIÓN

Un modelo de regresión cuando éste es lineal univariado, hace referencia a un proceso estadístico que busca establecer la relación entre dos variables; esto quiere decir entre una variable dependiente y una independiente, sin embargo, en ocasiones se requiere la utilización de modelos multivariados que corresponden a los modelos en los cuales hay más de una variable independiente, siendo el objetivo fundamental de los modelos de regresión la predicción o la estimación (277).

Sin importar el tipo de modelo todos requieren que se cumplan una serie de supuestos iniciales que aportan validez al análisis,

Normalidad: El primer supuesto tenido en cuenta hace referencia a la distribución normal de los datos, que significa la posibilidad de que los datos se agrupen cerca de su valor promedio.

Aunque existen varios tipos de evaluación son los modelos de distribución la mejor forma de evaluar una distribución de los datos, estos utilizan la media (μ) y la desviación estándar (σ) de la muestra para generar un gráfico de Función de Densidad de Probabilidad (PDF), esta se expresa mediante una función matemática en la cual un valor x

adquiere un valor $F(X)$ dentro de una probabilidad de distribución, asignándole una posición dentro del gráfico de distribución. Ec. 2.5.1

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{\left(-\frac{1}{2\sigma^2}(x-\mu)^2\right)} \quad \text{Ec. 2.5.1}$$

La densidad de probabilidad puede expresarse también como datos absolutos en cuyo caso el gráfico que se genera es una función de distribución acumulada.

Autocorrelación: Cuando se cuenta con un conjunto de datos estos no deben estar relacionados entre sí, esto quiere decir que los datos sean independientes, en este análisis de la autocorrelación suelen utilizarse autocorrelaciones parciales que de estar presentes se manifestarían por un patrón ondulatorio de alternancia entre valores positivos y negativos al ser graficados.

Cuando se cuenta con los datos entre estos pueden existir diferentes tipos de relación (lineal, cuadrática o polinomial) y puede a su vez ser de tipo univariado cuando solo hay una variable independiente o multivariado cuando existen varias.

Modelos lineales: Un comportamiento lineal entre las variables representa una relación en la cual una variable dependiente cambia de manera proporcional (directa o inversa) en relación a los cambios de una o varias variables independientes. El modelo se basa en una respuesta Z que surge de una serie de k predictores (variables independientes) denominados $x_1, x_2, x_3 \dots x_k$. Ec. 2.5.2

$$\begin{cases} z_1 = \beta_0 + \beta_1 x_{11} + \dots + \beta_k x_{1k} + e_1 \\ z_2 = \beta_0 + \beta_1 x_{21} + \dots + \beta_k x_{2k} + e_2 \\ \vdots \\ z_n = \beta_0 + \beta_1 x_{n1} + \dots + \beta_k x_{nk} + e_n \end{cases} \quad \text{Ec. 2.5.2}$$

De esta forma es posible agrupar la respuesta Z como se muestra en la Ec. 2.5.3

$$Z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon \quad \text{Ec. 2.5.3}$$

Donde Z es el valor de la variable dependiente y: $x_1, x_2 \dots x_k$ son las variables independientes, β_0 es la condición inicial y $\beta_1, \beta_2 \dots \beta_k$ corresponde a los coeficientes de cada una dichas variables y ε es el residuo o valor no predecible.

Modelos polinomiales: En muchas ocasiones el modelo lineal no representa el comportamiento real de la variable independiente y por esto surgen modelos de comportamiento curvilíneo cuya representación general se encuentra en la Ec. 2.5.4

$$Z = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2 + \dots + \beta_kx^k + \varepsilon \quad \text{Ec. 2.5.4}$$

Donde al igual que en el modelo lineal, Z es el valor de la variable dependiente y en este caso $x, x^2, x^3 \dots x^k$ es la variable independiente, β_0 es la condición inicial y $\beta_1, \beta_2 \dots \beta_k$ corresponde a los coeficientes que acompañan la variable x y ε es el residuo.

El modelo utilizado en este capítulo representa una combinación de una variable de comportamiento cuadrático x y una variable con un comportamiento lineal y , dado por la naturaleza de las variables, en cuyo caso la ecuación representativa estaría dada por la Ec. 2.5.5

$$Z = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2y + \beta_3x^2 + \beta_4xy + \varepsilon \quad \text{Ec. 2.5.5}$$

Desde el punto de vista estadístico en muchas ocasiones es posible forzar los datos para generar los resultados deseados, especialmente al utilizar modelos multivariados polinomiales, sin embargo, es importante para la correcta elección del modelo, contar con un conocimiento previo del comportamiento biológico de las variables (277).

EVALUACIÓN DE UN MODELO DE REGRESIÓN

Los resultados de un modelo de regresión deben ser evaluados para determinar la veracidad en la relación descrita, en este proceso es necesario determinar, el valor promedio de los datos = \bar{z} , el valor predicho de cada dato = \hat{z}_i y el dato original = z_i . De esta forma es posible evaluar la desviación total de cada dato Ec. 2.5.6

$$(z_i - \bar{z}) = -(\hat{z}_i - \bar{z}) - (z_i - \hat{z}_i) \quad \text{Ec. 2.5.6}$$

Donde $(z_i - \bar{z})$ es la desviación total de cada dato, $(\hat{z}_i - \bar{z})$ la desviación explicada por el modelo y $(z_i - \hat{z}_i)$ la desviación no explicada por el modelo que corresponde al error.

Para ser analizadas como medidas de dispersión o variabilidad las desviaciones de cada dato son elevadas al cuadrado y luego son sumadas, Ec. 2.5.7 las cuales corresponden a la

sumatoria de los cuadrados totales (SS_T), la sumatoria de los cuadrados del modelo (SS_R) y la sumatoria de cuadrados debido al error (SS_E). Ec. 2.5.8

$$\sum(z_i - \bar{z})^2 = \sum(\hat{z}_i - \bar{z})^2 - \sum(z_i - \hat{z}_i)^2 \quad \text{Ec. 2.5.7}$$

$$SS_T = SS_R + SS_E \quad \text{Ec. 2.5.8}$$

De esta forma se utiliza la suma de los cuadrados debidos al error (SS_E) como un cuantificador de la dispersión del error, Ec. 2.5.9, que es uno de los parámetros de evaluación más utilizados en la veracidad de un modelo.

$$SS_E = \sum_{i=1}^n (z_i - \hat{z}_i)^2 \quad \text{Ec. 2.5.9}$$

También es reconocido como método de evaluación del error el valor cuadrático medio del error (*Root Mean Squared Error – RMSE*) (278). Ec 2.5.10, el cual también es incluido dentro del proceso de evaluación del modelo.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (z_i - \hat{z}_i)^2} \quad \text{Ec. 2.5.10}$$

Con el objetivo de determinar la capacidad de predicción del modelo, se determina el valor R^2 , el cual surge de la relación entre SS_R y SS_T comprendida en valores entre 0 y 1 donde, entre más cercano a 1 esté el valor, el ajuste es mejor y el modelo es capaz de explicar el impacto de las variables independientes en la variable dependiente, Ec. 2.5.11

$$R^2 = \frac{SS_R}{SS_T}, \quad 0 \leq R^2 \leq 1 \quad \text{Ec. 2.5.11}$$

Cuando el valor de R^2 se relaciona con el número de datos, a esto se le conoce como el valor de R^2 ajustado (R^{*2}), cuyo resultado suele ser menor al del R^2 , Ec. 2.5.12

$$R^{*2} = R^2 - \frac{(1-R^2)k}{n-(k+1)} \quad \text{Ec. 2.5.12}$$

Evaluación de los coeficientes: Con el objetivo de evaluar las posibles influencias que la variación de los coeficientes tenga en el modelo final, dichos coeficientes ($\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$,

β_4) que acompañan a las variables fueron calculados de manera individual para cada sujeto, esto permitió establecer el valor real del coeficiente eliminando en este caso el error. Esto se hizo despejando en la fórmula general Ec. 2.5.5. los valores de $\beta_0 =$ Ec. 2.5.13, $\beta_1 =$ Ec. 2.5.14, $\beta_2 =$ Ec. 2.5.15, $\beta_3 =$ Ec. 2.5.16, y $\beta_4 =$ Ec. 2.5.17, para cada fórmula el valor de Zr corresponde al valor real de Z que es el índice autonómico (IA) calculado para cada individuo a partir de los datos de IVC e ISC.

$$\beta_0 = -\beta_1x - \beta_2y - \beta_3x^2 - \beta_4xy + Zr \quad \text{Ec. 2.5.13}$$

$$\beta_1 = \frac{-\beta_0 - \beta_2y - \beta_3x^2 - \beta_4xy + Zr}{x} \quad \text{Ec. 2.5.14}$$

$$\beta_2 = \frac{-\beta_0 - \beta_1x - \beta_3x^2 - \beta_4xy + Zr}{y} \quad \text{Ec. 2.5.15}$$

$$\beta_3 = \sqrt{\frac{-\beta_0 - \beta_1x - \beta_2y - \beta_4xy + Zr}{x}} \quad \text{Ec. 2.5.16}$$

$$\beta_4 = \frac{-\beta_0 - \beta_1x - \beta_2y - \beta_3x^2 + Zr}{xy} \quad \text{Ec. 2.5.17}$$

SOFTWARE DE ANÁLISIS

El software utilizado para el análisis fue Matlab r2014a (Mathworks, Massachusetts, USA), Licenciado por la Universidad de la Sabana, Utilizando los toolbox:

- *Distribution Fitting evaluation* (dfittool) para el análisis de normalidad de los datos.
- *Curve Fitting tool* (cftool) para el análisis con una sola variable independiente
- *Surface fitting tool* (sftool) para el análisis con dos variables independientes.

ÍNDICE AUTONÓMICO

Con el objetivo de integrar las respuestas simpáticas y parasimpáticas en un solo dato, se ha propuesto el desarrollo de un cociente entre el índice parasimpático (IVC) y el índice simpático (ISC), Ec. 2.5.18 y 2.5.19, al cual se le denominó Índice autonómico (IA).

$$\text{Indice autonómico (IA)} = \frac{IVC}{ISC} \quad \text{Ec. 2.5.18}$$

$$IA = \frac{\text{Log}_{10}(SD1 * SD2)}{\frac{SD2}{SD1}} \quad \text{o} \quad IA = \text{Log}_{10}(SD1 * SD2) * \frac{SD1}{SD2} \quad \text{Ec. 2.5.19}$$

Las variaciones de este cociente se relacionan con la respuesta integrada de los sistemas nerviosos: simpático y parasimpático. De forma que, entre mayor sea el valor del IA mayor actividad parasimpática y menor actividad simpática y viceversa.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En las variables utilizadas para la generación del modelo se evaluó la normalidad de los datos a través del cálculo de la función de densidad de probabilidad y la función de distribución acumulada, ésta se calcula a partir de los datos de Promedio (μ) y desviación estándar (σ); (IL6, $\mu = 2,37$ y $\sigma = 0,99$) y (sIL6R, $\mu = 71,88$ y $\sigma = 20,67$), utilizando la Ec. 2.5.1 los gráficos resultantes del análisis se encuentran en las figuras 2.5.1. y 2.5.2. demostrando la distribución normal de los datos.

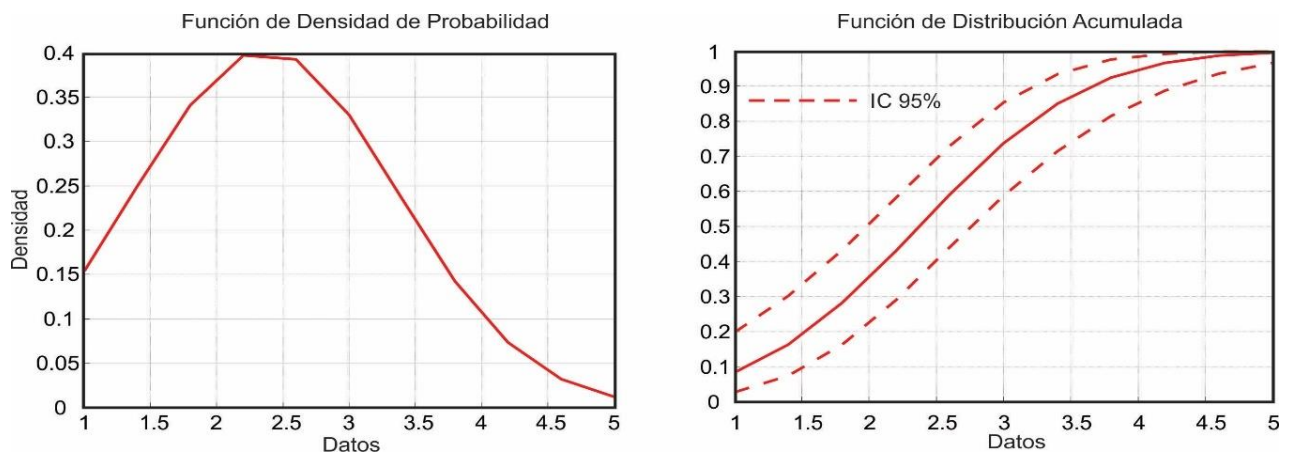


Figura 2.5.1. Función de densidad de probabilidad y función de distribución acumulada para la IL-6 evidenciando la distribución normal de los datos, la línea punteada corresponde al intervalo de confianza establecido en el 95%.

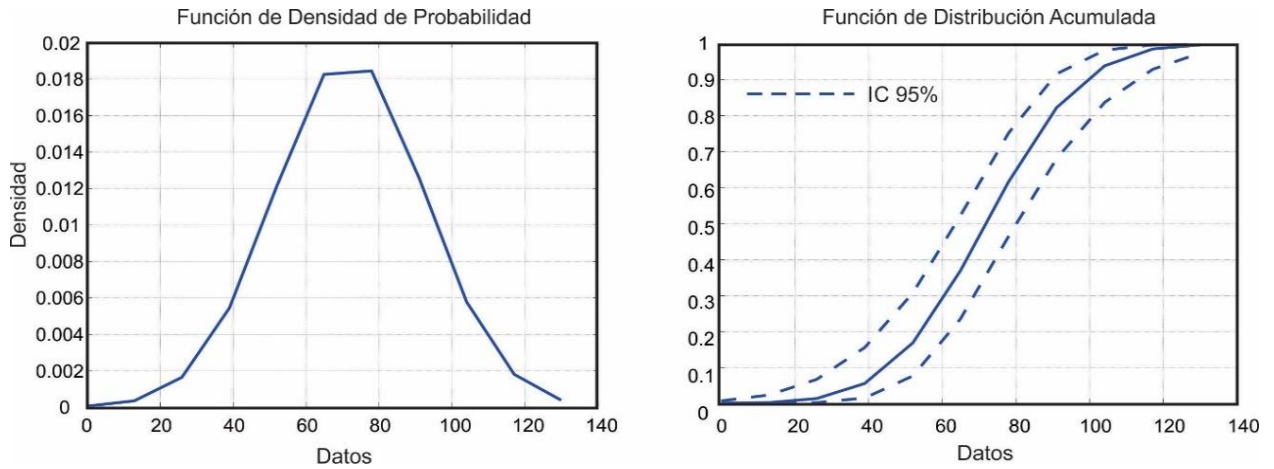


Figura 2.5.2. Función de densidad de probabilidad y función de distribución acumulada para la sIL6R evidenciando la distribución normal de los datos, la línea punteada corresponde al intervalo de confianza establecido en el 95%.

El análisis de los datos no demostró la presencia de autocorrelación, para su análisis se utilizó un intervalo de confianza del 95% equivalente a un rango entre (-0,4080; 0,4080) y su representación gráfica no evidenció un comportamiento periódico, Figura 2.5.3.

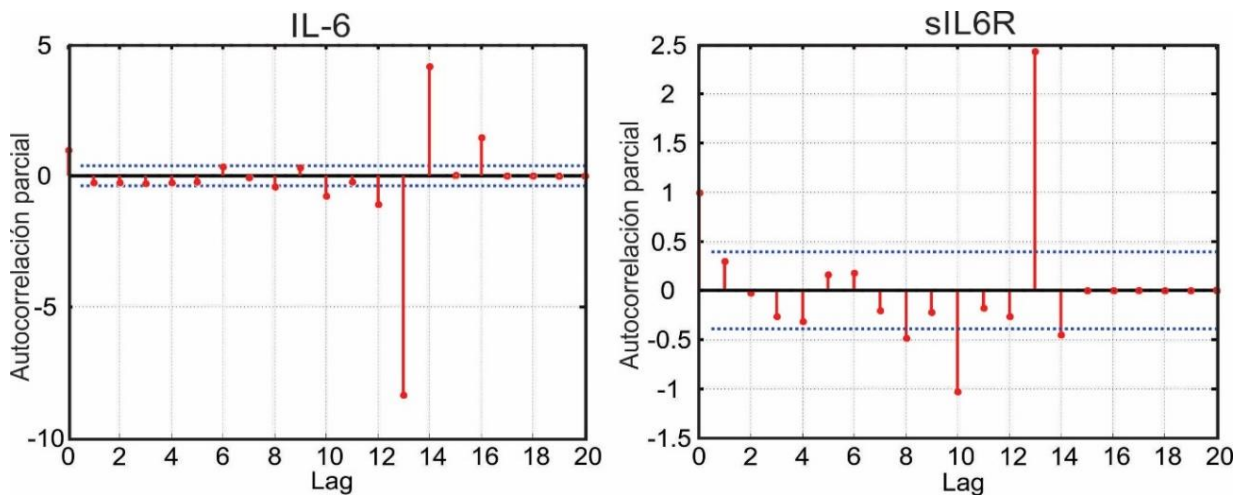


Figura 2.5.3. Gráficos de autocorrelación de las variables IL-6 y sIL6R, la línea punteada demuestra un intervalo de confianza establecido en 95%.

Regresiones lineales y cuadráticas fueron realizadas con los datos de IL-6 y sIL6R, que demostraron ser las variables con mejor correlación según los datos presentados en el capítulo 2.3. No se encontraron grandes diferencias entre los dos modelos de análisis y tampoco se encontró una relación fuerte entre los marcadores inflamatorios y la variables de análisis de la VFC, siendo la relación más alta para la relación cuadrática de la sIL6R y SD1 ($R^2 = 0,27$), sIL6R e ISC ($R^2 = 0,21$) y sIL6R e IVC ($R^2 = 0,26$). Tabla 2.5.1; para la IL-6 los valores R^2 entre la regresión lineal y la regresión cuadrática fueron muy similares siendo la mayor relación el comportamiento de IL-6 y el ISC ($R^2 = 0,16$). Tabla 2.5.1.

Estos datos refuerzan la idea de que un solo marcador inflamatorio no es suficiente para producir un marcado cambio en la respuesta autonómica y que por lo tanto no deben estudiarse de manera aislada.

Tabla 2.5.1. Regresiones que relacionan los marcadores inflamatorios de forma individual y los marcadores de actividad autonómica.

		SD1		SD2		ISC		IVC	
		Lineal	Cuadr	Lineal	Cuadr	Lineal	Cuadr	Lineal	Cuadr
IL-6	SSE	23177	23170	35160	35157	22,14	22,13	6,63	6,63
	RMSE	30,45	38,28	37,50	38,27	0,94	0,96	0,52	0,53
	R^2	0,11	0,11	0,03	0,02	0,16	0,16	0,06	0,06
	R^{*2}	0,08	0,03	-0,009	-0,05	0,12	0,08	0,02	-0,02
sIL6R	SSE	20225	19052	32518	30500	20,90	20,68	5,68	5,24
	RMSE	28,44	28,17	36,07	35,6	0,91	0,93	0,48	0,47
	R^2	0,22	0,27	0,10	0,16	0,20	0,21	0,19	0,26
	R^{*2}	0,19	0,21	0,07	0,08	0,16	0,14	0,16	0,19

Interleucina 6 (IL-6), Receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), Desviación estándar (SD), Índice Simpático Cardíaco (ISC), Índice Vagal Cardíaco (IVC), Raíz del promedio del error al cuadrado (RMSE), Suma de los cuadrados debidos al error (SSE).

Para mirar el efecto combinado de IL-6 y sIL6R se utilizó un modelo cuadrático para IL-6 (x) ($z = \beta_0 + \beta_1x + \beta_3x^2$) y lineal para sIL6R (y) ($z = \beta_0 + \beta_1y$) donde el resultado final es un modelo de la forma: ($z = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2y + \beta_3x^2 + \beta_4xy$), este corresponde al modelo de mejor resultado y además es el que mejor se relaciona con el comportamiento fisiológico de las variables, Figura 2.5.4. Como resultado se encontraron valores de

regresión superiores a hallados al evaluar las variables de forma individual en la ecuación inicial siendo estos para SD1 e ISC de $R^2 = 0,40$ y $R^2 = 0,28$ en el IVC. Tabla 2.5.2.

Esto significa que el efecto combinado de la IL-6 y su receptor soluble tienen un efecto mayor sobre el sistema simpático que sobre el sistema parasimpático.

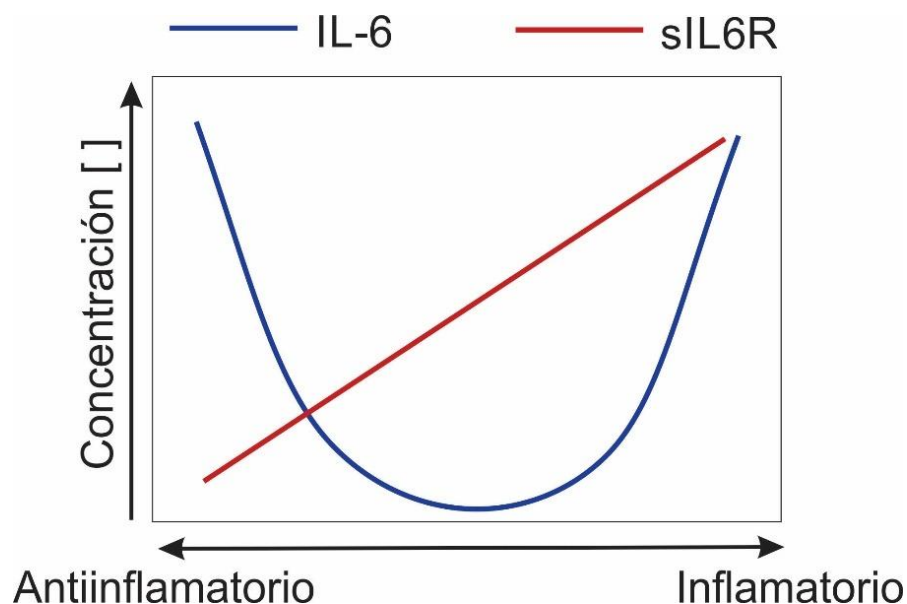


Figura 2.5.4. Comportamiento de las variables IL-6 y sIL6R, en modelos antiinflamatorios e inflamatorios.

Tabla 2.5.2. Regresiones que relacionan los marcadores inflamatorios agrupados y los marcadores de actividad autonómica.

		SD1	SD2	ISC	IVC
IL-6 sIL6R	SEE	15581	30374	16,02	5,09
	RMSE	26,61	37,16	0,39	0,48
	R2	0,40	0,16	0,40	0,28
	R*2	0,30	0,009	0,28	0,14

Interleucina 6 (IL-6), Receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), Desviación estándar (SD), Índice Simpático Cardíaco (ISC), Índice Vagal Cardíaco (IVC), Raíz del promedio del error al cuadrado (RMSE), Suma de los cuadrados debidos al error (SSE).

Índice autonómico

Fueron analizados los resultados de las variables inflamatorias IL-6 y sIL6R de forma individual en relación al índice autonómico (IA) propuesto, una vez más fue débil el resultado de las regresiones, para IL-6 una R^2 de 0,17 para la propuesta de una regresión lineal e igual valor para la relación cuadrática, mientras que para el sIL6R la R^2 alcanzó 0,29 al analizar la relación cuadrática. Tabla: 2.5.3.

Tabla 2.5.3. Regresiones lineales y cuadráticas que relacionan los marcadores inflamatorios de forma individual y el índice autonómico

		Lineal	Cuadrática
IL-6	SSE	17,3	17,3
	RMSE	0,83	0,85
	R^2	0,17	0,17
	R^{*2}	0,14	0,10
sIL6R	SSE	15,3	15,0
	RMSE	0,78	0,78
	R^2	0,26	0,29
	R^{*2}	0,23	0,23

Interleucina 6 (IL-6), Receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), Raíz del promedio del error al cuadrado (RMSE), Suma de los cuadrados debidos al error (SSE).

Evaluando en conjunto la respuesta de la IL-6 (modelo cuadrático) y sIL6R (modelo lineal) el R^2 con la respuesta autonómica es de 0,49; superior a los encontrados de manera independiente para ISC e IVC. Tabla 2.5.4. Esto significa que la evaluación conjunta de IL-6 y sIL6R evidencia una mejor relación con la respuesta autonómica; IL-6 evaluado a través de un modelo cuadrático y sIL6R como un modelo lineal, tienen la capacidad de explicar la respuesta en el IA en un 49%.

Tabla 2.5.4. Regresiones lineales y cuadráticas que relacionan los marcadores inflamatorios y el índice autonómico

IL-6 sIL6R	<i>SEE</i>	10,59
	<i>RMSE</i>	0,6937
	<i>R</i> ²	0,49
	<i>R</i> ^{*2}	0,40

Interleucina 6 (IL-6), Receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), Raíz del promedio del error al cuadrado (RMSE), Suma de los cuadrados debidos al error (SSE).

La Tabla 2.5.5. muestra los coeficientes de las ecuaciones que relacionan el modelo propuesto con las variables de evaluación del sistema nervioso autónomo incluyendo el IA. La representación gráfica del comportamiento de las variables independientes IL-6 y sIL6R en relación a las variables dependientes: (SD1, SD2, ISC e ICV) se encuentra en la Figura 2.5.5.

La relación con el índice autonómico (IA) en la Figura 2.5.6. muestra una representación esquemática de la tendencia simpática y parasimpática que se encuentra al modificar la concentración de las variables independientes.

Tabla 2.5.5. Coeficientes e intervalo de confianza para la relación entre IL-6 y sIL6R con los marcadores de actividad autonómica.

		β_0	β_1	β_2	β_3	β_4
SD1	Coef.	195	-46,1	-1,616	0,8015	0,4247
	IC 95%	48,4	-133,2	-3,22	-9,254	-0,3427
		341,7	41	-0,01123	10,86	1,192
SD2	Coef.	204,4	-39,97	-1,338	1,212	0,3695
	IC 95%	-0,3029	-161,6	-3,578	-12,83	-0,702
		409,2	81,64	0,9023	15,25	1,441
ISC	Coef.	-0,4618	0,3914	-0,02515	0,01892	-0,0008285
	IC 95%	-5,164	-2,402	-0,0263	-0,3035	-0,02544
		4,24	3,184	0,0766	0,3414	0,02378
IVC	Coef.	5,057	-0,3883	-0,01687	0,01047	0,002639
	IC 95%	2,405	-1,964	-0,04589	-0,1714	-0,01124
		7,709	1,187	0,01214	0,1923	0,01652
IA	Coef.	5,941	-1,17	-0,04227	0,01946	-0,009339
	IC 95%	2,118	-3,44	-0,08409	-0,2426	-0,01066
		9,763	1,101	-0,0004483	0,2816	0,02934

Desviación estándar (SD), Índice Simpático Cardíaco (ISC), Índice Vagal Cardíaco (IVC), Índice Autonómico (IA), Coeficientes (Coef), Intervalo de confianza (IC).

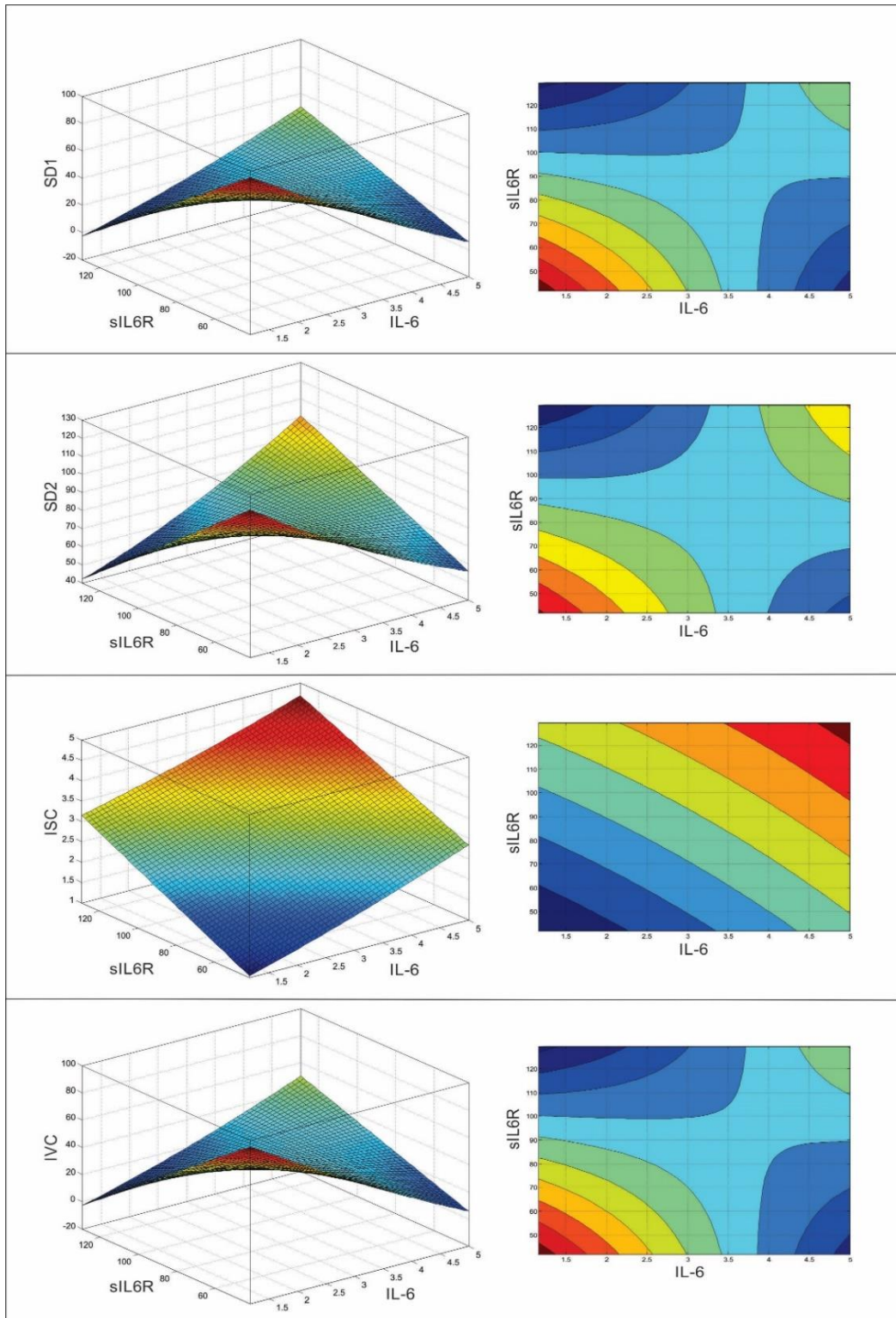


Figura 2.5.5. Comportamiento de las variables dependientes IL-6 (x) y sIL6R (y) en relación a las variables independientes SD1, SD2, ISC e IVC (z)

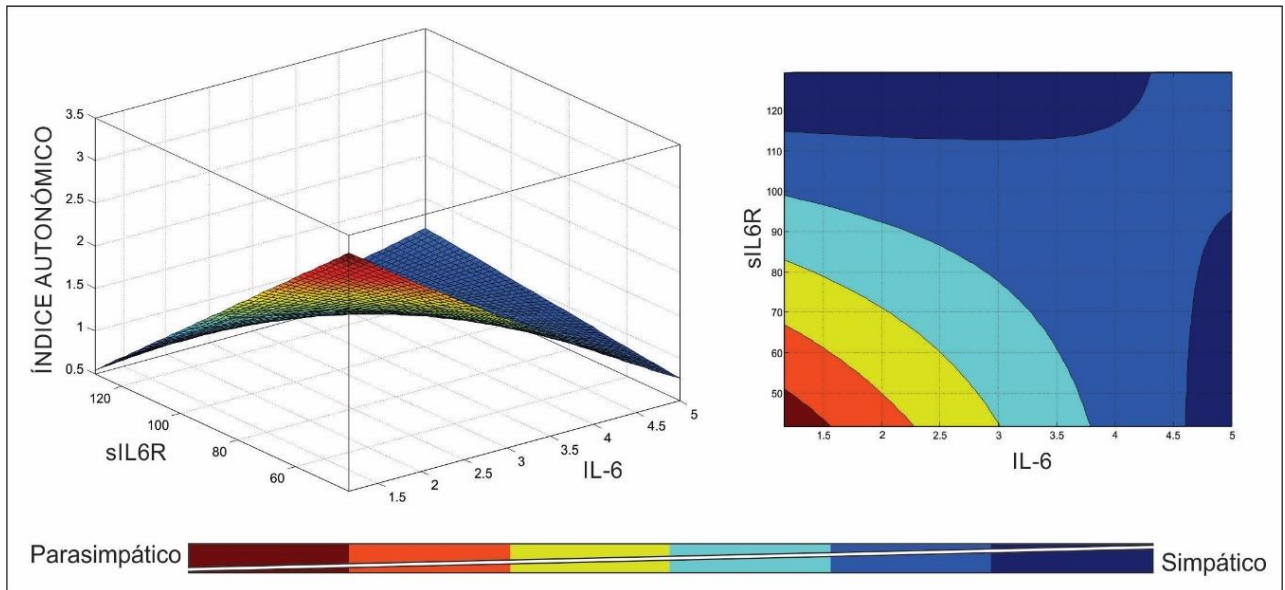


Figura 2.5.6. Comportamiento de las variables dependientes IL-6 (x) y sIL6R (y) en relación a la variable: índice autonómico, la barra inferior representa el desplazamiento desde la mayor actividad parasimpática hacia la simpática.

Ya que los coeficientes corresponden a valores que acompañan las variables y estas se generan de acuerdo al comportamiento de un grupo de datos, se calcularon los coeficientes para cada uno de los sujetos con el objetivo de establecer las variaciones entre individuos de estas Tabla 2.5.6.

El comportamiento de cada coeficiente fue evaluado en relación con otras variables de los sujetos, encontrándose que los coeficientes tienen un comportamiento inversamente proporcional a la edad y al porcentaje de grasa y directamente proporcional al porcentaje de masas muscular, la capacidad aeróbica (dada por sus valores de VO_{2max}) y a la potencia aeróbica (dada por la cantidad de Vatios alcanzada durante la prueba). Tabla 2.5.7.

Esta observación resulta interesante ya que puede representar como las variables inflamatorias se pueden modificar (potencializar o minimizar) por variables previamente analizadas como lo son la composición corporal capítulo 2.2. y el nivel de entrenamiento 2.3.

Tabla 2.5.6. Coeficientes calculados para cada sujeto en la predicción del índice autonómico.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4
Sujeto 1	6,370	-0,924	-0,03201	0,16020	0,015214
Sujeto 2	5,249	-1,391	-0,05801	-0,05097	0,004320
Sujeto 3	5,554	-1,352	-0,05075	-0,06666	0,005338
Sujeto 4	5,462	-1,557	-0,05167	-0,29362	0,001741
Sujeto 5	7,439	-0,463	-0,01356	0,35327	0,022892
Sujeto 6	5,859	-1,233	-0,04382	-0,02855	0,008153
Sujeto 7	5,130	-1,622	-0,05633	-0,23193	0,001513
Sujeto 8	6,877	-0,504	-0,02638	0,49265	0,020632
Sujeto 9	6,378	-1,048	-0,03501	0,05330	0,011359
Sujeto 10	6,462	-1,021	-0,03372	0,06180	0,011775
Sujeto 11	5,932	-1,172	-0,04242	0,01909	0,009310
Sujeto 12	5,057	-1,509	-0,05602	-0,11026	0,004072
Sujeto 13	6,309	-0,959	-0,03673	0,14032	0,012510
Sujeto 14	5,840	-1,196	-0,04369	0,01268	0,008972
Sujeto 15	5,436	-1,391	-0,04924	-0,07704	0,006292
Sujeto 16	5,475	-1,401	-0,04865	-0,09515	0,006175
Sujeto 17	6,018	-1,104	-0,04123	0,07567	0,010226
Sujeto 18	5,452	-1,371	-0,04885	-0,06269	0,006641
Sujeto 19	7,145	-0,709	-0,02664	0,19624	0,015327
Sujeto 20	5,763	-1,216	-0,04440	0,00768	0,008791
Sujeto 21	6,610	-0,919	-0,03443	0,11392	0,012285
Sujeto 22	5,330	-1,604	-0,04887	-0,28925	0,004650
Sujeto 23	6,087	-1,069	-0,04071	0,08964	0,010421
Sujeto 24	5,883	-1,188	-0,04288	0,01415	0,009153
Sujeto 25	5,063	-1,504	-0,05151	-0,10779	0,005822
Sujeto 26	5,612	-1,422	-0,04537	-0,17343	0,006960
Sujeto 27	6,618	-0,774	-0,03704	0,25061	0,012396
\bar{X}	5,941	-1,17	-0,04227	0,01946	-0,009339

Tabla 2.5.7. Influencia de las variables antropométricas y de capacidad física en el valor de los coeficientes.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4
Edad	-0,12	-0,18	-0,18	-0,22	-0,25
Grasa %	-0,32	-0,27	-0,31	-0,22	-0,27
Músculo %	0,36	0,34	0,35	0,30	0,35
VO₂	0,38	0,34	0,32	0,25	0,28
Vatios	0,54	0,45	0,47	0,34	0,39

CONCLUSIONES DEL MODELO

El modelo encontrado utilizó un comportamiento cuadrático para la respuesta de la IL-6, lo que se relaciona con el comportamiento fisiológico (inflamatorio – antiinflamatorio) de esta citoquina, mientras que el receptor soluble de IL-6 (sIL6R) demostró un comportamiento lineal asociado a su acción fisiológica que es solo inflamatoria.

No es posible utilizar una sola variable para explicar el impacto sobre el sistema nervioso autónomo, es la evaluación combinada, en este caso de las concentraciones de IL-6 y sIL6R las que generan un modelo aceptable que en teoría permite explicar cerca del 50% del cambio en la respuesta autonómica, especialmente por un aumento de la actividad simpática y en menor proporción por una disminución de la actividad parasimpática.

Las respuestas del sistema nervioso autónomo involucran cambios tanto en su rama simpática como en su componente parasimpático, el modelo propone la relación entre actividad parasimpática/actividad simpática como un marcador adecuado para la evaluación y el seguimiento de estos cambios.

El modelo generado presenta una serie de coeficientes (constantes) que acompañan a las variables inflamatorias, pero el estudio detallado de estas constantes, analizadas de manera individual en cada sujeto permitió evidenciar que estos coeficientes pueden estar influenciados por aspectos como la capacidad aeróbica o la composición corporal, esto significa que el valor de cada coeficiente sería mayor entre más nivel de entrenamiento y mayor proporción de masa muscular, lo que generaría un mayor índice autonómico.

3. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los hallazgos de la investigación apuntan a que la regulación de la actividad autonómica es un proceso que se encuentra controlado a todo nivel. Clásicamente los libros de fisiología consideran que los responsables de las respuestas simpáticas y/o parasimpáticas están centradas en la información aferente de los barorreceptores y los quimiorreceptores.

Efectivamente los barorreceptores generan potentes estímulos que disparan las respuestas simpáticas y atenúan las parasimpáticas, estos hallazgos son fácilmente comprobables con maniobras como la ortostática, donde el cambio de posición generó cambios muy marcados en la respuesta autónoma evidenciables en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Los datos reportados en el capítulo 2.2, evidencian un aumento del 130% en hombres y 90% en las mujeres en el índice simpático cardíaco y una reducción de 12% promedio en ambos géneros en el índice vagal cardíaco al pasar de clinostatismo a ortostatismo.

La respuesta de los quimiorreceptores también se evidenció en el capítulo 2.3, donde posterior al ejercicio físico se encontró un aumento de más del doble en el índice simpático cardíaco y una reducción del índice vagal cardíaco, esto en una fase post ejercicio inmediato que coincide con un estado de hipercapnia, hipoxemia y acidosis.

Sin embargo y sumado a estos hallazgos también es destacable como otros elementos como la composición corporal aportan a la modulación de la respuesta autonómica. El capítulo 2.2, hizo evidente que la cantidad de tejido adiposo también se relacionaba con un aumento de la actividad simpática y que más aún es la cantidad de músculo esquelético la que se relaciona de manera directamente proporcional con la actividad parasimpática e inversamente con la simpática. Llama la atención sin embargo que estos resultados fueron muy evidentes en hombres y menos en las mujeres, lo cual probablemente obedezca a otros factores que se salen del alcance de la investigación y que involucren sistemas hormonales propios de cada género.

Ya que el hipotálamo, principal regulador de la actividad autonómica se encuentra relacionado anatómicamente con otras áreas cerebrales como la corteza cerebral encargada de múltiples procesos cognitivos, el capítulo 2.4 evaluó esta relación a través de tareas que involucraban aprendizaje y observación, encontrándose que este tipo de estímulos más que cambios simpáticos producía una reducción de las respuestas parasimpáticas.

Por último, el hallazgo más representativo del proceso se asocia a establecer la influencia del sistema inmune, evaluado a través de marcadores inflamatorios en la respuesta del SNA, el capítulo 2.3 demostró que especialmente un marcador poco relacionado en la literatura, el receptor soluble de Interleucina 6 (sIL6R), tiene una relación positiva con la actividad simpática autonómica y negativa con la actividad parasimpática, pero adicional a ello, que también se asocia a un mayor porcentaje de tejido adiposo y una menor cantidad de masa muscular.

Ya que la biología detrás de la interacción del sIL6R, involucra también la biología de la misma Interleucina 6 (IL-6) y que esta última no tiene un comportamiento meramente inflamatorio sino que está presente en estados antiinflamatorios como el ejercicio físico, el capítulo 2.5 exploró su relación fisiológica a través de la utilización de modelos de regresión, encontrándose que lo expuesto en la literatura sobre la forma como se comportan la IL-6 y el sIL6R, reflejaba efectivamente los cambios de la actividad autonómica.

Con el fin de integrar las respuestas autonómicas simpática y parasimpática y teniendo en cuenta que no es posible desligar estas dos ramas del SNA, el capítulo 2.5 propone también el desarrollo de un índice autonómico (IA), como una alternativa para la evaluación del SNA. La Figura 3.0, corresponde a una propuesta de integración de los resultados de los capítulos 2.2., 2.3. y 2.4., en torno de las vías aferentes que participan en la regulación del SNA.

Como todo proceso investigativo, los experimentos realizados pueden encontrarse sesgados por variables que se salen del control de la investigación y que introducen ruido

a los resultados. Esto significa que hallazgos como el modelo matemático final suponen limitaciones en representar de una manera cien por ciento exacta el fenómeno a explicar.

Entre otras limitaciones, se encuentra la alta cantidad de variables que condicionan la respuesta del sistema nervioso autónomo y otro tanto las del sistema inmune, en este sentido la investigación continua y lo hace a partir de preguntas que incentivan a seguir abordando el tema.

- ¿Cuál es el papel de otros sistemas hormonales como los estrógenos o los andrógenos en la regulación autonómica?
- ¿Cuáles son las variables adicionales que hacen que el ejercicio físico module la respuesta autonómica?
- ¿Cuál es el potencial clínico de la relación descrita en torno de la posible aplicación en el diagnóstico, seguimiento y evaluación del tratamiento en pacientes?
- ¿Cuál es el potencial en la planificación del entrenamiento deportivo y como la evaluación del sistema nervioso autónomo puede servir como marcador de lesión subclínica o sobreentrenamiento, entre otras?

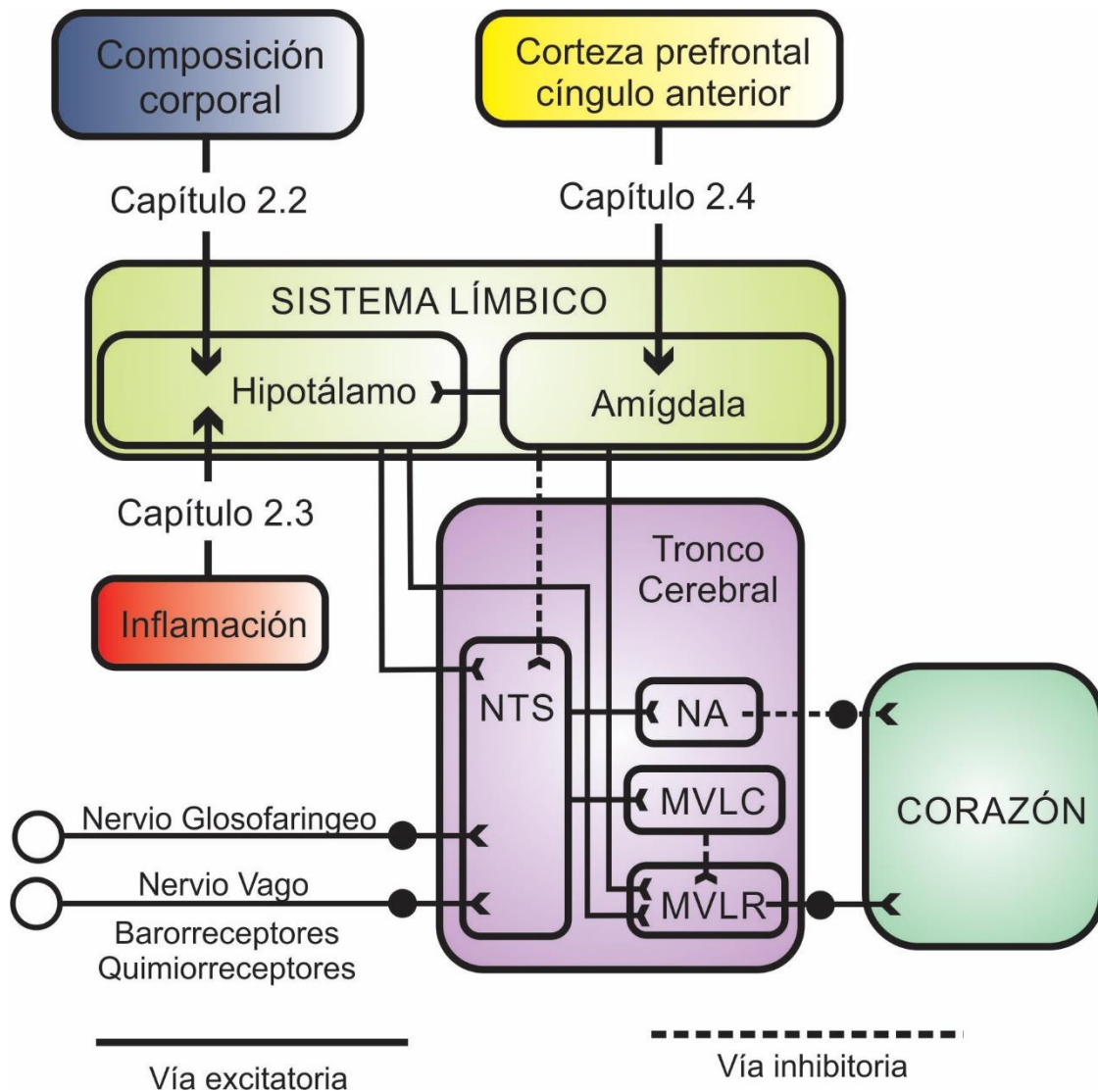


Figura 3.0. Propuesta integradora basada en los resultados de los capítulos 2.2; 2.3 y 2.4, PVN = Núcleo Paraventricular, NTS = Núcleo del tracto solitario, NA = Núcleo Ambiguo, MVLC = Médula Ventrolateral Caudal, MVLr = Médula Ventrolateral Rostral.

Anexo 1.1. Interpolación de datos.

```
%%Interpolación de datos%%  
xx=(0:250:300000); %interpolado cada 250ms%  
x=cumsum(y);  
y2=spline(x,y,xx)'; %y = conjunto de datos, x = sumatoria de tiempos en los datos, y2 =  
Señal interpolada%  
figure, plot(y2)  
title('Datos interpolados sin filtrar')  
xlabel('Tiempo')  
ylabel('mseg')
```

Anexo 1.2. Retiro de la tendencia.

```
%%Retirar la tendencia de la señal%%  
yy=Detrend(y2);  
figure, plot(yy)  
title('Datos interpolados sin tendencia')  
xlabel('Tiempo')  
ylabel('mseg')
```

Anexo 1.3. Filtrado de la señal

```
%% Filtrado de la señal por el método Smoothness priors%%  
T=length(yy);  
lambda=300;  
I=speye(T);  
D2=spdiags(ones(T-2,1)*[1 -2 1],[0:2],T-2,T);  
yf=(I-inv(I+lambda^2*D2'*D2))*(yy); %yf = es la señal filtrada%  
figure,plot(yf)  
title('Datos filtrados')  
xlabel('Tiempo')  
ylabel('mseg')
```

Anexo 1.4. Análisis en el tiempo

```
%%Análisis en el tiempo de las señales%%  
%Promedio del RR%  
Promedio = mean(y);  
%DS del RR (SDNN)%  
xr=y;
```

```

xr(end)=[];
xf=y;
xf(1)=[];
SDNN=sqrt(sum(((xr-mean(xf)).^2))/(length(y)-1))
%Promedio Frecuencia cardiaca%
FC = 60./y*1000;
PromedioFC = mean(FC);
%DS de la Frecuencia cardiaca%
DSFC = std(FC);
%RMSSD%
xr=y;
xr(end)=[];
xf=y;
xf(1)=[];
RMSSD=sqrt(sum(((xr-xf).^2))/length(y-1));
%SDSD%
SDSD=std(diff(y))

%NN50%
dif=xf-xr;
ss=zeros(1,length(xf));
ss(abs(dif)>50)=1;
NN50=sum(ss);
%pNN50
pNN50=NN50/length(y)*100;

```

Anexo 1.5. Análisis en la frecuencia

```

%%Análisis en la frecuencia%%
%%Transformada de Fourier%%
Fs=4; %Muestra en Hz%
T2=1/Fs;
t=(0:T-1)*T2;
NFFT=256;
Yt=fft(yf,NFFT)/T;
f=Fs/2*linspace(0,1,NFFT/2+1);
figure, plot(f,2*abs(Yt(1:NFFT/2+1)));
xlim([0 0.5])
title('Espectro de la frecuencia y(t)')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('|Y(f)|')
%%Cálculo de las Potencias y sus porcentajes%%
psdest = psd(spectrum.periodogram,yf,'Fs',Fs);

```

```

figure, plot(psdest)
xlim([0 0.5])
TP = avgpower(psdest,[0.0 0.4]);
VLF = avgpower(psdest, [0.0 0.04]);
LF = avgpower(psdest, [0.04 0.15]);
HF = avgpower(psdest, [0.15 0.4]);
LFHF = LF/HF;
PorVLF=VLF*100/TP;
PorLF=LF*100/TP;
PorHF=HF*100/TP;
HFun=HF/(LF+HF)*100;
LFun=LF/(LF+HF)*100;

```

Anexo 1.6. Análisis no línea por el método de Poincare

```

%%Análisis no lineal por el método de poincare%%
%SD1%
SD1=sqrt((SDSD^2)/2);
%SD2%
SD2=sqrt(((2*(SDNN^2))-((SDSD^2)/2)));
%Índice simpático cardiaco%
ISC=SD2/SD1;
%Índice vagal cardiaco%
IVC=log10(SD1*SD2);
%Gráfico de Poincare%
figure, plot(xm,xp, 'o')
title('Gráfico de Poincare')
xlabel('RRn (ms)')
ylabel('RRn+1 (ms)')

```



HOJA DE DATOS

NOMBRE: ██████████ **FECHA:** lunes, 1 de febrero de 2016
FECHA NACIMIENTO: 18 **EDAD:** 18 AÑOS
GENERO: FEMENINO **I.D.:** 0-16
NIVEL ENTRENAMIENTO:

PLIEGUES (mm)	
TRICEPS	26
BICEPS	NA
ANTEBRAZO	NA
PECTORAL	NA
SUBESCAPULAR	17
AXILAR MEDIO	NA
ABDOMINAL HOR	NA
ABDOMINAL VER	29
SUPRAILIACO	25
SUPRAILIACO POST	NA
MUSLO MEDIO	24
MUSLO INTERNO	NA
PANTORRILLA	16.5

DIAMETROS (cm)	
MUÑECA	4.5
CODO	5.6
RODILLA	8.1
TOBILLO	6.4

MEDIDAS GENERALES	
PESO (Kg)	48.9
PESO (Lb)	107.80
TALLA (cm)	156
TALLA (pulgadas)	61.42
COMPONENTE ENDOMORFICO	X
	74.18103

PERIMETROS (cm)	
CRANEO	NA
CUELLO	NA
HOMBROS	NA
PECHO INSP	NA
PECHO EXP	NA
ABDOMEN ALTO	NA
ABDOMEN MEDIO	75
ABDOMEN BAJO	NA
CADERA (CRESTAS)	NA
GLUTEOS	NA

PERIMETROS DERECHOS (cm)		
	CONTRA	RELAJA
ANTEBRAZO	NA	NA
BRAZO	25.5	25
MUSLO ALT	45.5	NA
MUSLO MED	45.5	NA
MUSL BAJ	NA	NA
PIERNA	31	NA

BIOIMPEDANCIA	
	VALOR
GRASA TOTAL	30.70%
GRASA VISCERAL	3
MASA MUSCULAR	25.30%

DATOS CORREGIDOS	
PERIMETRO BRAZO	22.90
PERIMETRO MUSLO	37.96
PERIMETRO PIERNA	29.35

GRASA IDEAL EN NO DEPORTISTAS	
HOMBRE < 30 años	12 a 13
HOMBRE 30 - 50 años	14 a 15
HOMBRE > 50 años	16
MUJER < 30 años	17 a 18
MUJER 30 - 50 años	19 a 20
MUJER > 50 años	21

% GRASA OBJETIVO	18
------------------	----



HOJA DE RESULTADOS

NOMBRE: [REDACTED]

ID 0-16

FECHA:

RESULTADOS GENERALES	
PESO (kg)	48.9
TALLA (cm)	156
IMC	20.09
TBW	44.51
% GRASA IDEAL	18
% GRASA*	25.37
EXCESO DE GRASA (kg)	4.39
Kg de GRASA	12.40
PESO LIBRE DE GRASA (kg)	36.50
INDICE AKS §	0.96
MASA MUSCULAR (kg) ¶	17.55
% MUSCULAR	35.90
TEJIDO OSEO (kg) £	7.44
% TEJIDO OSEO	15.22
TEJIDO RESIDUAL (kg)	11.50
% TEJIDO RESIDUAL	23.52
CINTURA	75.00
RELACION INS/EXP	#IVALOR!

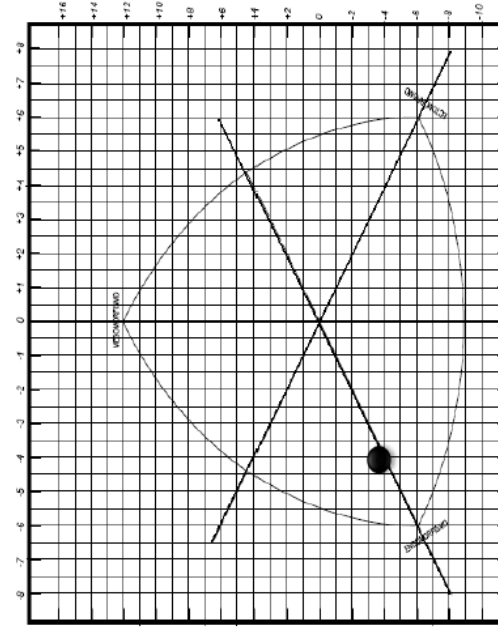
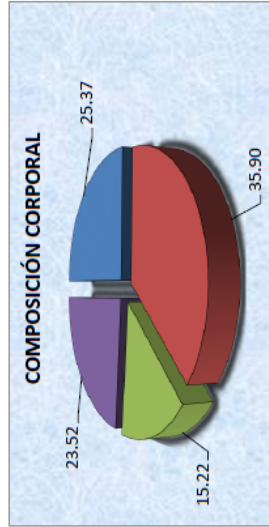
SOMATOSCOPIA	
ENDOMORFIA	6.88
MESOMORFIA	2.77
ECTOMORFIA	2.65
IP	42.66
EJE X	-4.23
EJE Y	-3.99

IMC	
BAJO	<18,5
NORMAL	18,5 - 24,9
SOBREPESO	25 - 29,9
OBESIDAD I	30 - 34,9
OBESIDAD II	35 - 39,9
OBESIDAD III	> 40

PORCENTAJE DE GRASA	
DEPORTISTA	< 18
IDEAL	18
BIEN	18 - 22,9
MODERADO	23 - 27,9
ALTO	28 - 33,9
MUY ALTO	> 34

RIESGO SEGÚN CINTURA	
ALTO	80
MUY ALTO	88

SOMATOTIPO	
BAJO	0,5 - 2,5
MODERADO	2,5 - 5
ELEVADO	5,5 - 7,5
MUY ELEVADO	> 7,5



* Según Yuhasz
 ¶ Según Doupe 1997
 § Según Tittle, Wustcherk
 £ Según Von Döbeln

ANEXO 4: MODELO DE HISTORIA CLÍNICA

**HISTORIA MÉDICA Y
DE ANTECEDENTES DEPORTIVOS**

DATOS PERSONALES

FECHA					
NOMBRES					No de identificación
APELLIDOS					SEXO
					M
					F
FECHA DE NACIMIENTO	DD	MM	AA	EDAD	
OCUPACION					
TELEFONO(S)	1				2

HISTORIA CLÍNICA

Sufre usted o ha sufrido de

1. Cefaleas (dolor de cabeza)	SI	NO	1
2. Nauseas	SI	NO	2
3. Mareos	SI	NO	3
4. Vértigo	SI	NO	4
5. Crisis convulsivas	SI	NO	5
6. Epilepsia	SI	NO	6
7. Desmayos	SI	NO	7
8. Accidente cerebrovascular	SI	NO	8
9. Dolor en el pecho (angina)	SI	NO	9
10. Isquemia cardiaca	SI	NO	10
11. Soplos cardiacos	SI	NO	11
12. Arritmias	SI	NO	12
13. Tensión arterial alta	SI	NO	13
14. Venas varices	SI	NO	14
15. Insuficiencia cardiaca	SI	NO	15
16. Aterosclerosis	SI	NO	16
17. Enfermedades del corazón	SI	NO	17
18. Fracturas	SI	NO	18
19. Desgarros musculares	SI	NO	19
20. Tirones musculares	SI	NO	20

21. Dolor muscular	SI	NO	21
22. Hernias	SI	NO	22
23. Artritis Reumatoide	SI	NO	23
24. Esquinces	SI	NO	24
25. Distenciones de ligamentos	SI	NO	25
26. Luxaciones o Subluxaciones	SI	NO	26
27. Calambres	SI	NO	27
28. Bursitis	SI	NO	28
29. Tendinitis	SI	NO	29
30. Escoliosis	SI	NO	30
31. Hernias discales	SI	NO	31
32. Colesterol alto	SI	NO	32
33. Triglicéridos altos	SI	NO	33
34. Hipoglicemia	SI	NO	34
35. Hiperglicemia (diabetes)	SI	NO	35
36. Otros	SI	NO	36
37. Cuando fue su último examen rutinario de la laboratorio			37

38. Gastritis (ulceras)	SI	NO	38
39. Vomito	SI	NO	39
40. Estreñimiento	SI	NO	40
41. Colon Irritable	SI	NO	41
42. Diarrea	SI	NO	42
43. Anorexia nerviosa, Bulimia	SI	NO	43
44. Hipotiroidismo	SI	NO	44
45. Hipertiroidismo	SI	NO	45
46. Insuficiencia corticosuprarenal	SI	NO	46
47. Asma	SI	NO	47
48. Alergias	SI	NO	48
49. Bronquitis, Neumonía, pulmonía	SI	NO	49
50. Insuficiencia Renal	SI	NO	50
51. Insuficiencia Hepática	SI	NO	51
52. Cirrosis	SI	NO	52

53. Hepatitis	SI	NO	53
54. Anemia	SI	NO	54
55. Ha estado hospitalizado	SI	NO	55
56. Le han practicado cirugías	SI	NO	56
57. Toma algún medicamento	SI	NO	57
58. Problemas de audición	SI	NO	58
59. Problemas visuales	SI	NO	59
60. Problemas psicológicos	SI	NO	60
61. Stress	SI	NO	61
62. Sobrepeso	SI	NO	62
63. Obesidad	SI	NO	63

Para
Mujeres

64. Partos	SI	NO	64
Cuantos			
Ultimo Parto Normal	SI	NO	
Cesárea	SI	NO	
Complicaciones	SI	NO	
65. Alteraciones menstruales	SI	NO	65
66. Toma anticonceptivos	SI	NO	66
67. Tratamiento hormonal	SI	NO	67
68. Fuma	SI	NO	68
Cuantos			
69. Toma licor	SI	NO	69
Cuanto			
70. Drogas alucinógenas	SI	NO	70
Cuanto			
71. Tratamientos para bajar peso	SI	NO	71
72. Tratamientos para subir peso	SI	NO	72
73. Dietas	SI	NO	73

74. Otros

HISTORIA FAMILIAR

Alguno de sus familiares padece o ha padecido de uno o varios de los siguientes síntomas o enfermedades

75. Tensión Arterial alta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	75
76. Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	76
77. Muerte súbita antes de 55 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	77
78. Epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	78
79. Enfermedades coronarias (infarto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	79
80. Convulsiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	80
81. Trombosis o derrame cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	81
82. Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	82
83. Otras enfermedades de corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	83
84. Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	84
85. Hiperlipidemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	85
86. Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	86
87. Otro(s)			

HISTORIA DEPORTIVA

88. Es usted sedentario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	88
89. Cuanto hace que no practica ejercicio			89
90. Practica algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	90
Regularidad			
91. Lleva entrenamiento deportivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	91
Hace cuanto			
Veces por semana			
Duración de la			

sesión

92. Hace estiramientos

SI	NO
----	----

92

93. Hace trabajo con pesas

SI	NO
----	----

93

94. Hace trabajo cardiovascular

SI	NO
----	----

94

95. Se Hidrata bien

SI	NO
----	----

95

96. Toma algún hidratante especial

SI	NO
----	----

96

Cantidad

97. lesiones haciendo ejercicio

SI	NO
----	----

97

98. Utiliza o utilizó anabólicos

SI	NO
----	----

98

99. Existe alguna otra condición, relacionada con su salud que no haya sido nombrada y que pueda implicar un riesgo con el ejercicio

100. Existe alguna incapacidad, que no haya sido nombrada que le impida realizar algún ejercicio.

YO ASEGURO QUE TODAS LAS RESPUESTAS DADAS SON CIERTAS Y QUE NO HE HECHO OMISIÓN DE NINGÚN ASPECTO RELACIONADO CON MI SALUD TENIENDO EN CUENTA LOS RIESGOS QUE PUEDE ACARREAR LA PRÁCTICA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

FECHA	
-------	--

FIRMA	
-------	--

ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

NOMBRE: _____

COD:

--	--	--	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: “modelo para establecer la relación fisiológica entre inflamación y sistema nervioso autónomo en jóvenes sedentarios”

Investigador principal:

Henry Humberto León A. Lic. M.D. - Cel 3127831825 henrylear@clinicaunisabana.edu.co

Lugar donde se realizará el estudio: Laboratorio de fisiología – Clínica Universitaria La Sabana.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme la hoja de consentimiento.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. Este permitirá evaluar el impacto inflamatorio que tiene una prueba de ejercicio y su relación con el sistema nervioso autónomo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

- Evaluar el grado de inflamación luego de una prueba de ejercicio
- Evaluar el comportamiento del sistema nervioso autónomo en relación al ejercicio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán una serie de evaluaciones físicas que incluyen:

- Examen médico general.
- Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través de un electrocardiograma en reposo y/o el registro de la frecuencia cardiaca a través de un monitor de frecuencia cardiaca y la toma de la presión arterial, procedimiento que se repetirá 24 horas posterior al ejercicio.
- Prueba de ejercicio durante 20 minutos en bicicleta, a una frecuencia cardiaca de entre 140 a 170 latidos por minuto, monitorizado de forma permanente mediante monitor de frecuencia cardiaca.
- Toma de sangre venosa a través de punción, para análisis en el laboratorio de marcadores de inflamación, procedimiento que se realizará antes de la prueba física en ayunas, luego de prueba y 24 horas posterior a la misma.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Las evaluaciones a realizar no constituyen peligro alguno para su salud, existen contraindicaciones relativas para procedimientos como la punción venosa, que serán tenidas en cuenta durante la evaluación pre participación, esta será realizada por personal médico de la clínica universitaria, la punción venosa consiste en el acceso a una vena de su antebrazo para extraer de allí 4 ml de sangre por toma, este procedimiento es rutinario y tiene un muy bajo riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos y molestias, con el objetivo de minimizar dichos riesgos la extracción de

sangre será realizada por un profesional en el área de la salud y con materiales desechables, las cuales serán abiertas en su presencia y desechadas luego de su utilización.

El día de la evaluación se realizará además una prueba física submaximal, consistente en un ejercicio en bicicleta a una intensidad al 70% de su frecuencia cardiaca máxima durante un tiempo de 20 minutos, estas pruebas no constituyen peligro para la salud y se realizan de forma rutinaria, aun así, usted estará acompañado todo el tiempo por personal médico, quien seguirá detenidamente los cambios fisiológicos que se puedan presentar durante su desarrollo.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- Si decide participar, tendrá que estar dispuesto a evaluar su frecuencia cardiaca en reposo y a ser tomadas muestras sanguíneas antes de la prueba, después de la prueba y 24 horas después de esta.
- La asistencia a la consulta médica es obligatoria y usted debe allí responder con total sinceridad a preguntas que le serán hechas sobre antecedentes personales y farmacológicos.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Al final del estudio el grupo de investigadores se comprometen a entregar un informe completo y detallado de los resultados, con una descripción e interpretación de los hallazgos aclaraciones adicionales y consejos le serán suministrados por vía electrónica o mediante entrevista programada con el grupo de investigadores.
- Los resultados podrán ser utilizados en la elaboración publicaciones científicas especializadas, pero en ningún momento se nombrará la identidad de los evaluados.
- En caso de eventos adversos, los investigadores asumen el tratamiento que fuere necesario, con el objetivo de subsanar la situación.

Yo, _____ identificado con documento: _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo los riesgos de la evaluación y comprendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

FIRMA: _____

DOCUMENTO: _____



TESTIGO 1: _____

Huella Índice derecho

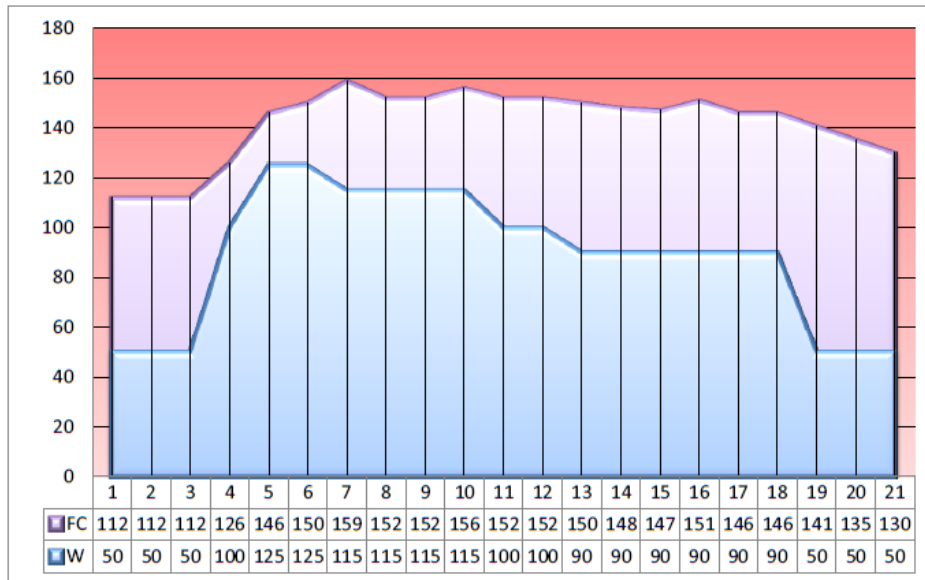
TESTIGO 2: _____

ANEXO 6: INFORME DE LA PRUEBA DE ESFUERZO



RESULTADOS PRUEBA FÍSICA

NOMBRE: [REDACTED] **ID** 0-08
FECHA: Septiembre de 2014



Variables Fisiológicas	Valor	Unidad	Valores de FC según intensidad		
Promedio Potencia	103,3	Vatios	Intensidad	Valor	Unidad
Potencia Relativa promedio	1,32	Vatios/Kg	100%	194	Lat/min
Promedio Frecuencia Cardiaca	148,9	Latidos/min	95%	184	Lat/min
Porcentaje de FC max de la prueba	76,7	%	90%	175	Lat/min
Consumo de Oxígeno Absoluto Calculado	2,5	L/min	85%	165	Lat/min
Consumo de Oxígeno Relativo Calculado	31,9	ml/Kg/min	80%	155	Lat/min
Tasa de Intercambio metabólico máxima	9,1	METs	75%	146	Lat/min
Saturación promedio de Oxígeno	94,4	%	70%	136	Lat/min
Recuperación 3 minutos	16	Latidos/min	65%	126	Lat/min
Porcentaje de Recuperación	11,0	%	60%	116	Lat/min

Tabla de evaluación para el consumo máximo de oxígeno*						Intensidad*	
Baja	Regular	Mediana	Buena	Alta	Edad	FC	Calificación
Mujeres						100%	Máxima
< 24	24-30	31-37	38-48	>49	20 - 29	95%	
<20	20-27	28-33	34-44	>45	30-39	90%	Alta - Umbral
<17	17-23	24-30	31-41	>42	40-49	85%	
<15	15-20	21-27	28-37	>38	50-59	80%	Capacidad aeróbica
<13	13-17	18-23	24-34	>35	60-69	75%	
Hombres						70%	Control de peso
<25	25-33	34-42	43-52	>53	20 - 29	65%	
<23	23-30	31-38	39-48	>49	30-39	60%	Recuperación
<20	20-26	27-35	36-44	>45	40-49		
<18	18-24	25-33	34-42	>43	50-59		
<16	16-22	23-30	31-40	>41	60-69		

*Datos según el ACSM

REFERENCIAS

- (1) Tresguerres JAF, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinati D, ESCRICH E, Gil-Loyzaga P, et al. Fisiología Humana. Cuarta ed. 2010.
- (2) Reyes-Juarez JL, Zarain-Herzberg A. Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas. Arch Cardiol Méx 2006;76(suppl 4):18-32.
- (3) Maclennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. Nat Rev Mol Cell Biol 2003 Jul;4(7):566-77.
- (4) Chandler N, Aslanidi O, Buckley D, Inada S, Birchall S, Atkinson A, et al. Computer three-dimensional anatomical reconstruction of the human sinus node and a novel paranodal area. Anat Rec (Hoboken) 2011 Jun;294(6):970-9.
- (5) James TN. The internodal pathways of the human heart. Prog Cardiovasc Dis 2001 May;43(6):495-535.
- (6) Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, Fedorov VV, Efimov IR. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. Pacing Clin Electrophysiol 2010 Jun 1;33(6):754-62.
- (7) de Micheli SA, Iturralde TP, Aranda FA. About the specialized myocardial conducting tissue. Arch Cardiol Mex 2013 Oct;83(4):278-81.
- (8) Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. Segunda ed. Elsevier; 2009.
- (9) Monfredi O, Dobrzynski H, Mondal T, Boyett MR, Morris GM. The anatomy and physiology of the sinoatrial node--a contemporary review. Pacing Clin Electrophysiol 2010 Nov;33(11):1392-406.
- (10) Leon-Ariza HH, Valenzuela-Faccini N, Rojas-Ortega AC, Botero-Rosas DA. Nav1.5 cardiac sodium channels, regulation and clinical implications. Rev Fac Med 2014;62(4):587-92.
- (11) Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. World J Cardiol 2015 Apr 26;7(4):204-14.
- (12) Purves D. Neurociencia. Quinta ed. Médica Panamericana; 2016.
- (13) Mohrman DE, Heller LJ. Cardiovascular Physiology. Seventh ed. McGraw-Hill; 2010.
- (14) Venkatakrisnan AJ, Deupi X, Lebon G, Tate CG, Schertler GF, Babu MM. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. Nature 2013 Feb 14;494(7436):185-94.

- (15) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. *Molecular Biology of The Cell*. Sixth ed. New York: Garland Science; 2015.
- (16) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. *Molecular Biology of The Cell*. Sixth ed. New York: Garland Science; 2015.
- (17) Mighiu AS, Heximer SP. Controlling Parasympathetic Regulation of Heart Rate: A Gatekeeper Role for RGS Proteins in the Sinoatrial Node. *Front Physiol* 2012;3:204.
- (18) Larsson HP. How is the heart rate regulated in the sinoatrial node? Another piece to the puzzle. *J Gen Physiol* 2010 Sep;136(3):237-41.
- (19) Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008 May;50(6):404-19.
- (20) Valente M, De SC, de Martino RP, Di M, V, Di MS, De LT. The direct effect of the thyroid hormone on cardiac chronotropism. *Arch Int Physiol Biochim* 1989 Dec;97(6):431-40.
- (21) Johnson BD, Zheng W, Korach KS, Scheuer T, Catterall WA, Rubanyi GM. Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice. *J Gen Physiol* 1997 Aug;110(2):135-40.
- (22) Er F, Gassanov N, Brandt MC, Madershahian N, Hoppe UC. Impact of dihydrotestosterone on L-type calcium channels in human ventricular cardiomyocytes. *Endocr Res* 2009;34(3):59-67.
- (23) Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Functional role of voltage gated Ca(2+) channels in heart automaticity. *Front Physiol* 2015;6:19.
- (24) Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001 Oct;24(10):1793-8.
- (25) HOLTER NJ. New method for heart studies. *Science* 1961 Oct 20;134(3486):1214-20.
- (26) Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya K, Imai M, Onimaru H, et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res* 2012 Feb;35(2):132-41.
- (27) Albaghdadi M. Baroreflex control of long-term arterial pressure . *Rev Bras Hipertens* 2007;14(4):212-25.

- (28) Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg* 2012 Mar;114(3):520-32.
- (29) Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Neth Heart J* 2013 Feb;21(2):58-60.
- (30) Andrade DC, Lucero C, Toledo C, Madrid C, Marcus NJ, Schultz HD, et al. Relevance of the Carotid Body Chemoreflex in the Progression of Heart Failure. *BioMed Research International* 2015;2015(Article ID 467597):1-8.
- (31) Moreira TS, Takakura AC, Damasceno RS, Falquetto B, Totola LT, Sobrinho CR, et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. *Braz J Med Biol Res* 2011 Sep;44(9):883-9.
- (32) Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 2004 Feb;125(2):683-90.
- (33) Gladwell VF, Fletcher J, Patel N, Elvidge LJ, Lloyd D, Chowdhary S, et al. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. *J Physiol* 2005 Sep 1;567(Pt 2):713-21.
- (34) Benarroch EE. Central Autonomic Control. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton FR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System*. Tercera ed. Academic Press; 2012. p. 9-12.
- (35) Critchley HD, Harrison NA. Visceral influences on brain and behavior. *Neuron* 2013 Feb 20;77(4):624-38.
- (36) Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med* 2009 Apr;37(2):141-53.
- (37) Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci* 2003 Oct 10;4:25.
- (38) Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005 May;32(5-6):450-6.
- (39) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
- (40) de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity

- and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1295-301.
- (41) Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007 Apr;48(4):751-62.
- (42) Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:145-56.
- (43) Trzeciak-Ryczek A, Tokarz-Deptula B, Niedzwiedzka-Rystwej P, Deptula W. Adipose tissue – component of the immune system. *Centr Eur J Immunol* 2011;36(2):95-9.
- (44) Wang M, Markel T, Crisostomo P, Herring C, Meldrum KK, Lillemoe KD, et al. Deficiency of TNFR1 protects myocardium through SOCS3 and IL-6 but not p38 MAPK or IL-1beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 Apr;292(4):H1694-H1699.
- (45) Kishore R, Tkebuchava T, Sasi SP, Silver M, Gilbert HY, Yoon YS, et al. Tumor necrosis factor-alpha signaling via TNFR1/p55 is deleterious whereas TNFR2/p75 signaling is protective in adult infarct myocardium. *Adv Exp Med Biol* 2011;691:433-48.
- (46) Cortez-Cooper M, Meaders E, Stallings J, Haddow S, Kraj B, Sloan G, et al. Soluble TNF and IL-6 receptors: indicators of vascular health in women without cardiovascular disease. *Vasc Med* 2013 Oct;18(5):282-9.
- (47) Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther* 2010 Sep;127(3):295-314.
- (48) Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2009 Feb;116(3):219-30.
- (49) Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol* 2008;192:37-48.
- (50) Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011 May;1813(5):878-88.
- (51) Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands--part I: pathophysiological role. *Vascul Pharmacol* 2012 Jan;56(1-2):34-46.
- (52) Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunol Cell Biol* 2014 Apr;92(4):331-9.

- (53) Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013 Sep;280(17):4131-48.
- (54) Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013 Oct;64(1):1-10.
- (55) Baldasseroni S, Antenore A, Di SC, Orso F, Lonetto G, Bartoli N, et al. Adiponectin, diabetes and ischemic heart failure: a challenging relationship. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:151.
- (56) Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmoller C, Birk JB, Wojtaszewski JF. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: role in glucose uptake and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2013 Feb 25;366(2):204-14.
- (57) Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:941868.
- (58) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003 Jun;111(12):1805-12.
- (59) Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sep;94(9):3171-82.
- (60) Albert MA. Biomarkers and heart disease. *J Clin Sleep Med* 2011 Oct 15;7(5 Suppl):S9-11.
- (61) Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2014 Mar;63(3):431-40.
- (62) Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013 Mar;14(3):232-44.
- (63) Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012;13(218):1-13.
- (64) Pierson RN. A brief history of body composition-from F. D. Moore to the new Reference Man. *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl 1):S114-S116.
- (65) Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013 Jan;216(1):T17-T36.

- (66) Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 Oct;295(4):H1514-H1521.
- (67) Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF-alpha with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2012;135:127-30.
- (68) Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013 Jul;3(3):1337-62.
- (69) Leon-Ariza HH, Melo CA, Ramírez JF. Papel de la producción de miokinas a través del ejercicio. *J Sport Health Res* 2012;4(2):157-66.
- (70) Catoire M, Mensink M, Kalkhoven E, Schrauwen P, Kersten S. Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis. *Physiol Genomics* 2014 Apr 1;46(7):256-67.
- (71) Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014 Feb;25(2):89-98.
- (72) Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 2014 Mar 11.
- (73) Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Stokanovic D, Milovanovic M, Velickovic-Radovanovic R, Pesic S, et al. An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure. *J Cardiol* 2013 Jul;62(1):37-43.
- (74) Kang YM, He RL, Yang LM, Qin DN, Guggilam A, Elks C, et al. Brain tumour necrosis factor-alpha modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure. *Cardiovasc Res* 2009 Sep 1;83(4):737-46.
- (75) Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension* 2013 Jul;62(1):118-25.
- (76) Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology* 2009 Feb;150(2):832-40.
- (77) Zapata P, Larrain C, Reyes P, Fernandez R. Immunosensory signalling by carotid body chemoreceptors. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 Sep 30;178(3):370-4.
- (78) Bellinger DL, Lorton D. Autonomic regulation of cellular immune function. *Auton Neurosci* 2014 May;182:15-41.

- (79) Janig W. Sympathetic nervous system and inflammation: a conceptual view. *Auton Neurosci* 2014 May;182:4-14.
- (80) Grisanti LA, Woster AP, Dahlman J, Sauter ER, Combs CK, Porter JE. alpha1-adrenergic receptors positively regulate Toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 Aug;338(2):648-57.
- (81) Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci* 2014 May;182:65-9.
- (82) Downs AM, Bond CE, Hoover DB. Localization of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA and protein within the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neuroscience* 2014 Apr 25;266:178-85.
- (83) Sun Y, Li Q, Gui H, Xu DP, Yang YL, Su DF, et al. MicroRNA-124 mediates the cholinergic anti-inflammatory action through inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines. *Cell Res* 2013 Nov;23(11):1270-83.
- (84) Canello R, Zulian A, Maestrini S, Mencarelli M, Della BA, Invitti C, et al. The nicotinic acetylcholine receptor alpha7 in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2012 Dec;36(12):1552-7.
- (85) Dym CL. *Principles of Mathematical Modeling*. Segunda ed. San Diego (USA): Elsevier; 2004.
- (86) Shiavi R. *Introduction to Applied Statistical Signal Analysis*. Tercera ed. California USA: Elsevier; 2007.
- (87) Acharya UR, Suri JS, Spaan JAE, Krishnan SM. *Advances in Cardiac Signal Processing*. Primera ed. Berlin (Alemania): Springer; 2007.
- (88) Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M, Eirea G, Machado A. Procesamiento de señales para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. *Procesamiento de señales e imágenes: Teoría y Aplicaciones*. Buenos Aires (Argentina): Facultad Regional de Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional; 2004.
- (89) Lessard CS. *Signal Processing of Random Physiological Signals*. Primera ed. Texas (USA): Morgan & Claypool Publishers; 2006.
- (90) Cobelli C, Carson E. *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*. Primera ed. Netherlands: Elsevier; 2008.

- (91) Smith S. The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing. Segunda ed. San Diego (USA): California Technical Publishing; 1999.
- (92) Khoo MCK. Physiological Control Systems, Analysis, Simulation, and Estimation. Primera ed. New Jersey (USA): Wiley-Interscience; 2000.
- (93) Theis FJ, Meyer-Bäse A. Biomedical Signal Analysis: Contemporary Methods and Applications. Primera ed. Massachusetts (USA): Massachusetts Institute of Technology; 2010.
- (94) Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113(1):210-20.
- (95) Hernandez SR, Fernández CC. Metodología de la investigación. Primera ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1991.
- (96) Rodriguez-Linares L, Lado MJ, Vila XA, Mendez AJ, Cuesta P. gHRV: Heart rate variability analysis made easy. *Comput Methods Programs Biomed* 2014 Aug;116(1):26-38.
- (97) Chang CC, Hsu HY, Hsiao TC. The interpretation of very high frequency band of instantaneous pulse rate variability during paced respiration. *Biomed Eng Online* 2014;13:46.
- (98) Vila XA, Lado MJ, Mendez AJ, Olivieri DN. An R package for Heart Rate Variability analysis. *IEEE International Symposium on Intelligent Signal Processing* 2009;217-22.
- (99) Kaufmann T, Sutterlin S, Schulz SM, Vogele C. ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behav Res Methods* 2011 Dec;43(4):1161-70.
- (100) Perakakis P, Joffily M, Taylor M, Guerra P, Vila J. KARDIA: a Matlab software for the analysis of cardiac interbeat intervals. *Comput Methods Programs Biomed* 2010 Apr;98(1):83-9.
- (101) Vila BN, Rodriguez-Linares L, Cuesta P, Lado MJ, Mendez AJ, Vila XA. gVARVI: A graphical software tool for the acquisition of the heart rate in response to external stimuli. *Comput Methods Programs Biomed* 2016 Aug;132:197-205.
- (102) Klemenc M, Strumbelj E. Predicting the outcome of head-up tilt test using heart rate variability and baroreflex sensitivity parameters in patients with vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 2015 Dec;25(6):391-8.

- (103) Maestri R, Pinna GD. POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. *Comput Methods Programs Biomed* 1998 Apr;56(1):37-48.
- (104) Shafiq H, McGregor C, Murphy B. The impact of cervical manipulation on heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:3406-9.
- (105) Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. *J Pain Res* 2013;6:449-57.
- (106) Polar. RS800CX Manual del Usuario. http://support.polar.com/e_manuals/RS800CX/Polar_RS800CX_user_manual_Espanol/manual.pdf 2013
- (107) Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, Kyrolainen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol* 2011 May;111(5):733-41.
- (108) Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- (109) Peltola MA. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Front Physiol* 2012;3:148.
- (110) Boor C. *A Practical Guide to Splines*. Primera ed. New-York: Springer; 1978.
- (111) Boardman A, Schlindwein FS, Rocha AP, Leite A. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiol Meas* 2002 May;23(2):325-36.
- (112) Kim KK, Baek HJ, Lim YG, Park KS. Effect of missing RR-interval data on nonlinear heart rate variability analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2012 Jun;106(3):210-8.
- (113) Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002 Feb;49(2):172-5.
- (114) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.

- (115) Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998 Aug;80(2):156-62.
- (116) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 Jul 10;213(4504):220-2.
- (117) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994 Oct;90(4):1826-31.
- (118) Moody GB. Spectral analysis of heart rate without resampling. London UK. 1993.
- (119) Perini R, Orizio C, Baselli G, Cerutti S, Veicsteinas A. The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990;61(1-2):143-8.
- (120) Burr RL. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep* 2007 Jul;30(7):913-9.
- (121) Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000 Jan 4;101(1):8-10.
- (122) Carrasco S, Gaitan MJ, Gonzalez R, Yanez O. Correlation among Poincare plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *J Med Eng Technol* 2001 Nov;25(6):240-8.
- (123) Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* 2001 Nov;48(11):1342-7.
- (124) Toichi M, Sugiura T, Murai T, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst* 1997 Jan 12;62(1-2):79-84.
- (125) Fusheng Y, Bo H, Qingyu T. Approximate Entropy and Its Application to Biosignal Analysis. In: Akay M, editor. *Nonlinear Biomedical Signal Processing: Dynamic Analysis and Modeling volume II*. New York: IEEE Press; 2012.
- (126) Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 Jun;278(6):H2039-H2049.

- (127) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5(1):82-7.
- (128) Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003 Oct;50(10):1143-51.
- (129) Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997;17:527-58.
- (130) Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest* 2013 Jul;36(7):537-43.
- (131) Gierach M, Gierach J, Ewertowska M, Arndt A, Junik R. Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome. *ISRN Endocrinol* 2014;2014:514589.
- (132) Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001;131(5):1589S-95S.
- (133) Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013 Jul;3(3):1337-62.
- (134) Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:520258.
- (135) Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015 Jul;36(7):461-70.
- (136) Carter JL. Somatotipo. In: Norton K, Olds T, editors. *Antropométrica*. Primera ed. Rosario (Argentina): Biosystem; 1996. p. 99-115.
- (137) Leon-Ariza HH, Torres AM, Arias I, Zea-Robles AC. Análisis del índice de masa corporal, porcentaje de grasa y somatotipo en estudiantes universitarios de primer semestre. *Revista de Investigación: Cuerpo, Cultura y Movimiento* 2013;2(3 - 4):37-49.
- (138) Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1988 Apr 28;318(17):1077-83.
- (139) Poehlman ET, Gardner AW, Goran MI, Arciero PJ, Toth MJ, Ades PA, et al. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body fat distribution in younger and older males. *J Appl Physiol* (1985) 1995 Mar;78(3):802-6.

- (140) Virtanen R, Jula A, Kuusela T, Helenius H, Voipio-Pulkki LM. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2003 Mar;17(3):171-9.
- (141) Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res* 2006 May;34(3):291-6.
- (142) Kim JA, Park YG, Cho KH, Hong MH, Han HC, Choi YS, et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract* 2005 Mar;18(2):97-103.
- (143) Molfino A, Fiorentini A, Tubani L, Martuscelli M, Rossi FF, Laviano A. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *Eur J Clin Nutr* 2009 Oct;63(10):1263-5.
- (144) Rutherford WJ, Diemer GA, Scott ED. Comparison of Bioelectrical Impedance and Skinfolds with Hydrodensitometry in the Assessment of Body Composition in Healthy Young Adults. *ICHPER-SD Journal of Research* 2011;6(2):56-60.
- (145) International Society for the Advancement of Kinanthropometry. *International Standards for Anthropometric Assessment*. Primera ed. Underdale (Australia): ISAK; 2001.
- (146) Ivorra A. Bioimpedance Monitoring for physicians: an overview. *Centre Nacional de Microelectrònica Biomedical Applications Group* 2003;1-35.
- (147) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004 Oct;23(5):1226-43.
- (148) Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)* 2014;14(6):10895-928.
- (149) Bolfe VJ, Ribas S, I, Montebelo MIL, Guirro RRJ. Electrical impedance behavior of biological tissues during transcutaneous electrical stimulation. *Rev Bras fisioter* 2007;11(2):135-45.
- (150) Yuhasz MS. *Physiscal Fitness Manual*. London Ontario: Universidad de Western Ontario; 1974.
- (151) Doupe MB, Martin AD, Searle MS, Kriellaars DJ, Giesbrecht GG. A new Formula for Population-Based Estimation of Whole Body Muscle Mass in Males. *Can J Appl Physiol* 2010;22(6):598-608.

- (152) Rocha MSL. Peso ósseo do brasileiro de ambos os sexos de 17 a 25 años. *Arq Anat Antrop* 1975;1:445-51.
- (153) Carter JL. The Heath-Carter Anthropometric somatotype -Instruction manual-. San Diego: Department of Exercise and Nutritional Sciences; 2002.
- (154) Ross WD, Marfell-Jones M. Kineanthropometry. In: MacDougal J, Wenger H, Green H, editors. *Physiological Tests for Elite Athletes*. Segunda ed. Champaign (IL): Human Kinetics; 1991. p. 223-308.
- (155) Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002 Feb;49(2):172-5.
- (156) Carter JL. The Heath-Carter somatotype method. San Diego State University 1975.
- (157) Pescatello LS. Health-Related Physical Fitness Testing and Interpretation. In: Thompson PD, editor. *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Novena ed. Filadelfia (USA): ACSM; 2014. p. 72-107.
- (158) Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)* 2014;14(6):10895-928.
- (159) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
- (160) Koenig J, Jarczok MN, Warth M, Ellis RJ, Bach C, Hillecke TK, et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability--a replication using short term measurements. *J Nutr Health Aging* 2014 Mar;18(3):300-2.
- (161) Koenig J, Windham BG, Ferrucci L, Sonntag D, Fischer JE, Thayer JF, et al. Association Strength of Three Adiposity Measures with Autonomic Nervous System Function in Apparently Healthy Employees. *J Nutr Health Aging* 2015 Nov;19(9):879-82.
- (162) Esco MR, Williford HN. Race influences the relationship between aerobic power and heart rate recovery. *J Sports Med Phys Fitness* 2013 Dec;53(6):583-7.
- (163) Baek J, Park D, Kim I, Won JU, Hwang J, Roh J. Autonomic dysfunction of overweight combined with low muscle mass. *Clin Auton Res* 2013 Dec;23(6):325-31.
- (164) Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016 May;64:288-310.

- (165) Tanu A, Jyotsna S. A Comparative Study Of Heart Rate Variability Between Pre And Post Menopausal Women From Health Care Profession. *IJBAP* 2012;1(1):49-52.
- (166) Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglul, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002 Jan;7(1):60-3.
- (167) Du XJ, Fang L, Kiriazis H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006 Aug;111(2):434-75.
- (168) Wranicz JK, Rosiak M, Cygankiewicz I, Kula P, Kula K, Zareba W. Sex steroids and heart rate variability in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004 Apr;9(2):156-61.
- (169) Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2009 Feb;33(2):71-80.
- (170) Somlev P. The Effects of Orthostatic Test on Poincaré Plot Indexes of Heart Rate Variability in Trained and Untrained Subjects. *Research in Kinesiology* 2015;43(1):71-6.
- (171) da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, Mello RG, Deslandes AC. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015 Mar;20(2):108-18.
- (172) Townend JN, al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension* 1995 Jun;25(6):1270-5.
- (173) Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 2005;35(4):339-61.
- (174) Kishi T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* 2013 Oct;36(10):845-51.
- (175) Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Miranda F, Oliveira J. Heart rate variability in myocardial infarction patients: effects of exercise training. *Rev Port Cardiol* 2013 Sep;32(9):687-700.

- (176) Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003 May;41(5):1072-9.
- (177) Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Aug;14 Suppl 5:216S-21S.
- (178) Mark AL, Agassandian K, Morgan DA, Liu X, Cassell MD, Rahmouni K. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. *Hypertension* 2009 Feb;53(2):375-80.
- (179) Zapata P, Larrain C, Reyes P, Fernandez R. Immunosensory signalling by carotid body chemoreceptors. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 Sep 30;178(3):370-4.
- (180) Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci (Lond)* 2010 Jan;118(1):61-9.
- (181) Gadegbeku CA, Dhandayuthapani A, Sadler ZE, Egan BM. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2002 Jun;15(6):479-85.
- (182) Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol* 2012 Apr 15;590(8):1787-801.
- (183) Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.
- (184) Sanchez-Jimenez R, Alvarado-Vasquez N. IL-15 that a regulator of TNF-alpha in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Hypotheses* 2013 Jun;80(6):776-7.
- (185) Sa-Nguanmoo P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Potential roles of fibroblast growth factor 21 in the brain. *Metab Brain Dis* 2016 Apr;31(2):239-48.
- (186) Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014 Feb;25(2):89-98.
- (187) Hummasti S, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ Res* 2010 Sep 3;107(5):579-91.
- (188) Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(4):152-6.
- (189) Moreno V, I, Golabkesh Z, Kallberg H, Leander K, de FU, Gigante B. Circulating levels of interleukin 6 soluble receptor and its natural antagonist, sgp130, and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2015 Jun;240(2):477-81.

- (190) Groot HE, Hartman MH, Gu YL, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Lipsic E, et al. Soluble interleukin 6 receptor levels are associated with reduced myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Cytokine* 2015 Jun;73(2):207-12.
- (191) Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism* 2013 Jul;62(7):1008-13.
- (192) Ravi AK, Khurana S, Lemon J, Plumb J, Booth G, Healy L, et al. Increased levels of soluble interleukin-6 receptor and CCL3 in COPD sputum. *Respir Res* 2014;15:103.
- (193) Cortez-Cooper M, Meaders E, Stallings J, Haddow S, Kraj B, Sloan G, et al. Soluble TNF and IL-6 receptors: indicators of vascular health in women without cardiovascular disease. *Vasc Med* 2013 Oct;18(5):282-9.
- (194) Wang J, Wang Q, Han T, Li YK, Zhu SL, Ao F, et al. Soluble interleukin-6 receptor is elevated during influenza A virus infection and mediates the IL-6 and IL-32 inflammatory cytokine burst. *Cell Mol Immunol* 2015 Sep;12(5):633-44.
- (195) Neerland BE, Hall RJ, Seljeflot I, Frihagen F, MacLulich AM, Raeder J, et al. Associations Between Delirium and Preoperative Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Interleukin-6 Receptor in Individuals with Acute Hip Fracture. *J Am Geriatr Soc* 2016 Jul;64(7):1456-63.
- (196) Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 May;280(5):E745-E751.
- (197) Patel M, Oni L, Midgley A, Smith E, Tullus K, Marks SD, et al. Increased concentration of plasma TNFR1 and TNFR2 in paediatric lupus nephritis. *Lupus* 2016 Aug;25(9):1040-4.
- (198) Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, Verbeke F, Vanholder R. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic kidney disease: a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10(3):e0122073.
- (199) Nilsson L, Szymanowski A, Swahn E, Jonasson L. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One* 2013;8(2):e55477.
- (200) Owczarek D, Cibor D, Glowacki MK, Ciesla A, Mach P. TNF-alpha and soluble forms of TNF receptors 1 and 2 in the serum of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(12):616-23.

- (201) Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmoller C, Birk JB, Wojtaszewski JF. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: role in glucose uptake and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2013 Feb 25;366(2):204-14.
- (202) Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013 Oct;64(1):1-10.
- (203) Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension* 2013 Jul;62(1):118-25.
- (204) Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2007 Jun;112(11):543-55.
- (205) Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010 Jul;38(3):105-13.
- (206) ASTRAND PO, RYHMING I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol* 1954 Sep;7(2):218-21.
- (207) ASTRAND I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand Suppl* 1960;49(169):1-92.
- (208) Cink RE, Thomas TR. Validity of the Astrand-Ryhming nomogram for predicting maximal oxygen intake. *Br J Sports Med* 1981 Sep;15(3):182-5.
- (209) Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37(1):153-6.
- (210) Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign IL, US: Human Kinetics; 1998.
- (211) Jonas S, Phillips EM. ACSM's Exercise is Medicine A clinician's Guide to Exercise Prescription. Primera ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- (212) Cink RE, Thomas TR. Validity of the Astrand-Ryhming nomogram for predicting maximal oxygen intake. *Br J Sports Med* 1981 Sep;15(3):182-5.
- (213) Buono MJ, Roby JJ, Micale FG, Sallis JF. Predicting maximal oxygen uptake in children: modification of the Astrand-Ryhming test. *Pediatr Exerc Sci* 1989;1(3):278-83.
- (214) Heyward VH. Evaluación y prescripción del ejercicio. Segunda ed. Barcelona, España: 2001.

- (215) Macsween A. The reliability and validity of the Astrand nomogram and linear extrapolation for deriving VO₂max from submaximal exercise data. *J Sports Med Phys Fitness* 2001 Sep;41(3):312-7.
- (216) Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011 Feb;11(2):85-97.
- (217) Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008 Feb;16(2):241-56.
- (218) Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013 Sep;280(17):4131-48.
- (219) Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* (1985) 1997 May;82(5):1385-94.
- (220) Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016 Aug;41(8):803-8.
- (221) Reihmane D, Jurka A, Tretjakovs P, Dela F. Increase in IL-6, TNF-alpha, and MMP-9, but not sICAM-1, concentrations depends on exercise duration. *Eur J Appl Physiol* 2013 Apr;113(4):851-8.
- (222) Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003 Jan;87(1):83-90.
- (223) Gokhale R, Chandrashekara S, Vasanthakumar KC. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response. *Cytokine* 2007 Nov;40(2):123-7.
- (224) Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress Chaperones* 2010 Nov;15(6):827-33.
- (225) Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, et al. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *FASEB J* 2005 Jul;19(9):1181-3.
- (226) Robson-Ansley P, Barwood M, Canavan J, Hack S, Eglin C, Davey S, et al. The effect of repeated endurance exercise on IL-6 and sIL-6R and their relationship with sensations of fatigue at rest. *Cytokine* 2009 Feb;45(2):111-6.

- (227) Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 Apr;280(4):C769-C774.
- (228) Simao AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, Neves CD, Mendonca VA, Miranda AS, et al. Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012 Oct;93(10):1692-700.
- (229) Silverman NE, Nicklas BJ, Ryan AS. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2009 Apr;84(4):257-65.
- (230) Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med* 2009 Aug;8(41):55-60.
- (231) Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 3;42(5):861-8.
- (232) Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2015 Oct;49:94-100.
- (233) Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J* 2008 Oct;156(4):759-7.
- (234) Singh P, Hawkey LC, McDade TW, Cacioppo JT, Masi CM. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. *Clin Auton Res* 2009 Dec;19(6):367-74.
- (235) Haarala A, Kahonen M, Eklund C, Jylhava J, Koskinen T, Taittonen L, et al. Heart rate variability is independently associated with C-reactive protein but not with Serum amyloid A. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur J Clin Invest* 2011 Sep;41(9):951-7.
- (236) von KR, Nelesen RA, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain Behav Immun* 2008 May;22(4):461-8.
- (237) Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Steinmeyer B, Rich MW, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2007 Apr;62(4):463-7.

- (238) Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol* 2014 Jul;4(3):1177-200.
- (239) Vallieres L, Rivest S. Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochem* 1997 Oct;69(4):1668-83.
- (240) Schobitz B, de Kloet ER, Sutanto W, Holsboer F. Cellular localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Eur J Neurosci* 1993 Nov 1;5(11):1426-35.
- (241) Coles B, Fielding CA, Rose-John S, Scheller J, Jones SA, O'Donnell VB. Classic interleukin-6 receptor signaling and interleukin-6 trans-signaling differentially control angiotensin II-dependent hypertension, cardiac signal transducer and activator of transcription-3 activation, and vascular hypertrophy in vivo. *Am J Pathol* 2007 Jul;171(1):315-25.
- (242) Helwig BG, Craig RA, Fels RJ, Blecha F, Kenney MJ. Central nervous system administration of interleukin-6 produces splenic sympathoexcitation. *Auton Neurosci* 2008 Aug 18;141(1-2):104-11.
- (243) Takagishi M, Waki H, Bhuiyan ME, Gouraud SS, Kohsaka A, Cui H, et al. IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarius attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 Jan;298(1):R183-R190.
- (244) Hou T, Tieu BC, Ray S, Recinos IA, Cui R, Tilton RG, et al. Roles of IL-6-gp130 Signaling in Vascular Inflammation. *Curr Cardiol Rev* 2008 Aug;4(3):179-92.
- (245) Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine* 2015 Jul;74(1):62-8.
- (246) Comini L, Pasini E, Bachetti T, Dreano M, Garotta G, Ferrari R. Acute haemodynamic effects of IL-6 treatment in vivo: involvement of vagus nerve in NO-mediated negative inotropism. *Cytokine* 2005 Jun 7;30(5):236-42.
- (247) Schomer DL, Lopez da Silva FH. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6th ed. Philadelphia (USA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- (248) Buzsaki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci* 2013 Feb;16(2):130-8.

- (249) Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *N Engl J Med* 2012 Feb 9;366(6):502-10.
- (250) Gartner M, Grimm S, Bajbouj M. Frontal midline theta oscillations during mental arithmetic: effects of stress. *Front Behav Neurosci* 2015;9:96.
- (251) Gartner M, Rohde-Liebenau L, Grimm S, Bajbouj M. Working memory-related frontal theta activity is decreased under acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 2014 May;43:105-13.
- (252) Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005 Jan;10(1):88-101.
- (253) Taelman J, Vandeput S, Spaepen A, Van Huffel S. Influence of Mental Stress on Heart Rate and Heart Rate Variability. In: Vander Sloten J, Verdonck P, Nyssen M, Hauelsen J, editors. 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering. 22 ed. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 1366-9.
- (254) Harris D, V, Harris BL. *The athlete's guide to sports psychology: Mental skills for physical people*. New York: Leisure Press; 1984.
- (255) Simpson DM, Infantosi AF, Rosas DA. Estimation and significance testing of cross-correlation between cerebral blood flow velocity and background electroencephalograph activity in signals with missing samples. *Med Biol Eng Comput* 2001 Jul;39(4):428-33.
- (256) Simpson DM, BoteroRosas DA, Infantosi AF. Estimation of coherence between blood flow and spontaneous EEG activity in neonates. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005 May;52(5):852-8.
- (257) Beltrame T, Karsten M, Chacon-Mikahil MPT, Madruga VA, Silva E, Borghi-Silva A, et al. Age influence on the heart rate behavior on the rest-exercício transition: an analysis by deltas and linear regression. *Rev Bras Med Esporte* 2012;18(5):300-4.
- (258) Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Mück-Weymann M, Siepmann M. The Effects of Psychosocial Stress on Heart Rate Variability in Panic Disorder. *German J Psychiatry* 2010;13(2):66-73.
- (259) Hedger N, Adams WJ, Garner M. Autonomic arousal and attentional orienting to visual threat are predicted by awareness. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2015 Jun;41(3):798-806.
- (260) Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009 Mar;10(3):211-23.

- (261) Brown RA, Walling SG, Milway JS, Harley CW. Locus ceruleus activation suppresses feedforward interneurons and reduces beta-gamma electroencephalogram frequencies while it enhances theta frequencies in rat dentate gyrus. *J Neurosci* 2005 Feb 23;25(8):1985-91.
- (262) Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron* 2012 Dec 20;76(6):1057-70.
- (263) Hsieh LT, Ranganath C. Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *Neuroimage* 2014 Jan 15;85 Pt 2:721-9.
- (264) Chapp AD, Gui L, Huber MJ, Liu J, Larson RA, Zhu J, et al. Sympathoexcitation and pressor responses induced by ethanol in the central nucleus of amygdala involves activation of NMDA receptors in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014 Sep 1;307(5):H701-H709.
- (265) Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004 Mar;25(5):363-70.
- (266) Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, Jennings JR, Neumann SA, Manuck SB. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med* 2007 Nov;69(8):709-16.
- (267) Kuo TB, Chen CY, Hsu YC, Yang CC. EEG beta power and heart rate variability describe the association between cortical and autonomic arousals across sleep. *Auton Neurosci* 2016 Jan;194:32-7.
- (268) Petkovic D, Cojbašić Z. Adaptive neuro-fuzzy estimation of autonomic nervous system parameters effect on heart rate variability. *Neural Comput & Applic* 2012;21(8):2065-70.
- (269) Newlin DB, Wong CJ, Stapleton JM, London ED. Intravenous cocaine decreases cardiac vagal tone, vagal index (derived in lorenz space), and heart period complexity (approximate entropy) in cocaine abusers. *Neuropsychopharmacology* 2000 Nov;23(5):560-8.
- (270) Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang-Frederiksen A. Using Lorenz plot and Cardiac Sympathetic Index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:4563-6.

- (271) Ponnusamy A, Marques JL, Reuber M. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: potential and limitations. *Epilepsy Behav* 2011 Dec;22(4):685-91.
- (272) Salsone M, Vescio B, Fratto A, Sturniolo M, Arabia G, Gambardella A, et al. Cardiac sympathetic index identifies patients with Parkinson's disease and REM behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 May;26:62-6.
- (273) Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincare plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Nov;283(5):H1873-H1886.
- (274) Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 2:S3.
- (275) Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011 May;1813(5):878-88.
- (276) Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015 Oct;29(5):787-97.
- (277) Daniel WW. Regresión y correlación lineal simple. *Bioestadísticaa*. Cuarta edición ed. México: Limusa Wiley; 2002. p. 400-73.
- (278) Chai T, Draxler RR. Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? – Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geosci Model Dev* 2014;7:1247-50.