

Artículo original

Análisis lineal y no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Linear and nonlinear analysis of short-term heart rate variability in patients with coronary artery disease

 Rubén Darío Cárdenas Granados¹,  Diego Mauricio Chaustre Ruiz²

¹Magister en Fisiología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

²Médico Fisiatra. Servicio de Rehabilitación Cardiopulmonar, Hospital Central de la Policía Nacional. Bogotá D.C. Colombia.

Resumen

Introducción. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, por su sigla en inglés) a corto plazo es un parámetro fisiológico que se asocia a la salud cardiovascular y se ha utilizado en el manejo de la enfermedad arterial coronaria (EAC) para caracterizar dinámicas cardiovasculares y para evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas.

Objetivos. Caracterizar la HRV a corto plazo en pacientes con EAC a través de medidas lineales y no lineales, y evaluar el efecto de potenciales terceras variables sobre la HRV en el grupo de estudio.

Métodos. Estudio observacional analítico en el que se revisaron las historias clínicas de 24 pacientes con EAC y un promedio de edad de $60,1 \pm 7,11$ años. Los intervalos RR se registraron en reposo con un monitor Polar H7 durante 15 minutos. El análisis lineal se efectuó con parámetros en el dominio del tiempo y la frecuencia, y el no lineal, con la entropía muestral (SampEn) y el gráfico de Poincaré; también se incluyeron los índices autonómicos y se realizó inferencia bayesiana para evaluar el efecto de terceras variables y la correlación entre los índices de la HRV.

Resultados. El análisis lineal evidenció disminución de la HRV latido a latido, y el no lineal, de la variabilidad global. Los índices autonómicos sugirieron un balance simpático-vagal positivo, con tendencia al incremento de la actividad simpática y disminución de la parasimpática. SampEn fue el parámetro que presentó menor dispersión y los índices espectrales en unidades logarítmicas evidenciaron correlación débil con algunas variables metabólicas.

Conclusiones. La HRV permite caracterizar las dinámicas cardiovasculares en pacientes con EAC, incluyendo el balance autonómico; además, la aproximación no lineal ofrece una alternativa de medida sensible y potencialmente más robusta. No obstante, debe considerarse el efecto de algunas variables metabólicas en la asociación entre HRV y factores independientes.

Palabras clave. Enfermedad de la arteria coronaria, sistema nervioso autónomo, frecuencia cardíaca, entropía, teorema de Bayes.



Citación. Cárdenas Granados RD, Chaustre Ruiz DM. Análisis lineal y no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Rev Col Med Fis Rehab. 2022;32(1):11-23 - <https://doi.org/10.28957/rcmfr.315>

Correspondencia. Diego Mauricio Chaustre Ruiz. Correo electrónico: diegomchaustre68@yahoo.com.co

Recibido. 17.08.21 - **Aceptado:** 01.03.22

ISSN impreso: 0121-0041. ISSN electrónico: 2256-5655

Abstract

Introduction. The short-term heart rate variability (HRV) is a physiological parameter that is associated with the cardiovascular health and has been used in the management of coronary artery disease (CAD) to characterize the cardiovascular dynamics and to evaluate the effect of therapeutic interventions.

Objectives. To characterize the short-term HRV in patients with CAD through linear and nonlinear measurements, and to evaluate the effect of potential third variables on the HRV in the study group.

Methods. Analytical observational study in which the clinical records of 24 patients with CAD and a mean age of 60.1 ± 7.11 years were reviewed. The RR intervals at rest were recorded using a Polar H7 monitor during 15 minutes. The linear analysis was performed with parameters in the time and frequency domains, and the nonlinear, with the sample entropy (SampEn) and the Poincaré plot; autonomic indexes were also included and Bayesian inference was performed to evaluate the effect of third variables and the correlation between the HRV indexes.

Results. The linear analysis showed a decrease in the HRV, beat to beat, and the nonlinear evidenced a decrease in the overall variability. The autonomic indexes suggested a positive sympathetic-vagal balance, with a trend towards increased sympathetic and decreased parasympathetic activity. SampEn was the parameter that presented the lowest dispersion, and the spectral indexes in logarithmic units showed a weak correlation with some metabolic variables.

Conclusion. The HRV allows us to characterize the cardiovascular dynamics in patients with CAD, including the autonomic balance; furthermore, the nonlinear approximation offers a sensitive and potentially more robust measurement alternative. However, the effect of some metabolic variables on the association between HRV and independent factors should be considered.

Keywords. Coronary artery disease, autonomic nervous system, heart rate, entropy, Bayes' theorem.



Introducción

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, por su sigla en inglés) es la fluctuación de los intervalos de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos, los cuales se conocen como intervalos RR (RRi)¹. Estas oscilaciones son una propiedad emergente de múltiples sistemas fisiológicos interdependientes que operan en diferentes escalas de tiempo, por lo cual presentan dinámicas complejas que permiten que el sistema cardiovascular se adapte rápidamente a perturbaciones externas y variaciones internas^{2,3}. De este modo, un nivel apropiado de HRV se asocia a buena salud y a una capacidad adecuada de autorregulación y resiliencia⁴.

La HRV se puede clasificar según la duración del registro de los RRi en i) HRV de 24 horas, ii) registros de 24 horas de duración y iii) HRV a corto plazo (registros de aproximadamente 5 minutos de duración). Cada una de estas categorías se corresponde con una fuente de variación diferente; así, la HRV a corto plazo es generada por dos procesos diferentes pero superpuestos —la actividad autonómica y la regulación la frecuencia cardíaca (FC)— a través de la arritmia sinusal respiratoria (ASR). En cambio, el ritmo circadiano, la temperatura

corporal, el ciclo de sueño y el sistema renina-angiotensina, entre otros, contribuyen a la HRV de 24 horas⁵. Por lo anterior, aunque estas categorías se cuantifican con los mismos modelos matemáticos, sus mediciones no son intercambiables y su correlato fisiológico puede diferir profundamente⁶.

La HRV se calcula a través de medidas en el dominio del tiempo (DT), de la frecuencia (DF) y no lineales (NL), las cuales difieren por su naturaleza⁷. Así, la variabilidad es cuantificada en términos de dispersión estadística en el DT⁸, como distribución de potencia de ciertas bandas de frecuencia en el DF⁹ y como imprevisibilidad en la aproximación NL¹⁰. Estas medidas permiten discriminar la variabilidad latido a latido, de series extendidas y total o global (variabilidad total = variabilidad de series extendidas + variabilidad latido a latido).

La HRV de 24 horas tiene mayor valor predictivo que la HRV a corto plazo y es el estándar de oro en la valoración clínica. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) la HRV de 24 horas, a través de medidas de la variabilidad total, es un factor pronóstico independiente de mortalidad cardíaca luego de un infarto de miocardio (IM)¹¹⁻¹⁴, de

mortalidad hospitalaria en angina inestable¹⁵ y de mortalidad cardíaca no súbita¹⁶. Sin embargo, los registros de larga duración requieren monitoreo ambulatorio y sus costos son mayores.

Por otra parte, debido a sus determinantes fisiológicos, la HRV a corto plazo es susceptible de influencia de terceras variables en la relación causa-efecto, especialmente en estudios no aleatorizados, por lo que su medición requiere entornos estandarizados y su aplicación clínica ha sido escasa. La HRV a corto plazo se ha utilizado en el manejo de la EAC para caracterizar dinámicas cardiovasculares y, a partir de esto, inferir mecanismos fisiopatológicos y hacer pronósticos basados en analogías^{17,18}. Además, se ha utilizado para evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas¹⁹, aunque los estudios presentan metodologías heterogéneas (con altos valores de dispersión) y resultados contradictorios que dificultan la interpretación y la comparación de los hallazgos.

Por lo anterior, y ante la ausencia de valores normativos, los objetivos del presente estudio fueron caracterizar la HRV a corto plazo en pacientes con EAC a través de medidas lineales y no lineales, y evaluar el efecto de potenciales terceras variables sobre la HRV en el grupo de estudio.

Métodos

Población de estudio

En este estudio se realizó un muestreo por conveniencia de 24 pacientes mayores de 18 años con EAC que ingresaron a la fase 2 de un programa de rehabilitación cardíaca en la unidad de rehabilitación cardíaca y pulmonar de un hospital de tercer nivel de complejidad de Bogotá, Colombia.

Los criterios de inclusión fueron tener antecedente de IM, presentar angina, tener falla cardíaca secundaria a una EAC, haber realizado test de ejercicio o caminata de 6 minutos al inicio del programa de rehabilitación y haber

firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron tener hipertensión arterial (HTA) con niveles >80/100 mmHg, fibrilación auricular, arritmias ventriculares malignas, latidos ventriculares ectópicos complejos, taquicardia supraventricular o sinusal (>120 lpm), bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grado, marcapasos cardíaco, signos de bajo gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada, debilidad, fiebre e insuficiencia respiratoria.

Instrumentos

Las variables antropométricas y clínicas se registraron a partir de la historia clínica. Los RRi se midieron entre las 7:00 a.m. y las 12:00 p.m. para disminuir el efecto del ritmo circadiano. Además, los participantes fueron instruidos para que evitaran el consumo de bebidas con alcohol o cafeína y la realización de ejercicio extenuante el día anterior al protocolo de registro.

El día del experimento los pacientes se examinaron para verificar su estado de salud y fueron familiarizados con el equipo y los procedimientos con el fin de reducir la ansiedad; asimismo, se les indicó permanecer en reposo en posición sedente durante 10 minutos y respirar espontáneamente. Después de esto, los RRi se registraron en posición sedente durante 15 minutos utilizando un monitor de frecuencia cardíaca Polar H7 (Polar®, Kempele, Finlandia).

En principio, la información se transmitió a un dispositivo móvil con conectividad bluetooth y se visualizó utilizando la aplicación Elite HRV (Elite HRV Inc., Carolina del Norte, Estados Unidos), y posteriormente los datos de los RRi obtenidos se exportaron en formato .txt.

Los índices de la HRV a corto plazo se calcularon en el programa Kubios HRV Estándar 3.4.1 (Kubios Oy, Kuopio, Finlandia) y en el preprocesamiento de los datos se utilizó el algoritmo de corrección de latido con un umbral fuerte de 0,15 segundos⁸. Este algoritmo compara cada valor de los RRi con un intervalo promedio local que se obtiene

filtrando la mediana de la serie de tiempo, por lo que no se ve afectado por valores atípicos. Si un RRi difiere del promedio local más del valor umbral especificado, el intervalo se identifica como un artefacto y es reemplazado usando una interpolación spline cúbica²⁰.

El análisis lineal en DT se realizó con los parámetros *raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias del intervalo RR* (RMSSD) y el *número relativo de pares sucesivos de intervalos RR que difieren más de 50 milisegundos (ms)* (pNN50). Por otra parte, el análisis lineal en DF se realizó con el método de transformada rápida de Fourier, que se basa en el periodograma de Welch, y se incluyeron los componentes espectrales *baja frecuencia* (LF: desde 0,04 Hz hasta 0,15 Hz) y *alta frecuencia* (HF: desde 0,15 Hz hasta 0,4 Hz) en unidades normalizadas (n.u) y logarítmicas (log).

El análisis no lineal fue realizado, por un lado, con los parámetros del gráfico de Poincaré: *desviación estándar perpendicular a la línea de identidad* (SD1), *desviación estándar a lo largo de la línea de identidad* (SD2) y el cociente SD2/SD1, y, por el otro, con la *entropía muestral* (SampEn) con parámetro de longitud (*m*) de 2 y ventana de tolerancia (*r*) de 0,2 desviaciones estándar (SD). Además, el *índice sistema nervioso simpático* (SNS) y el *índice sistema nervioso parasimpático* (PNS) fueron empleados para caracterizar el estado autonómico. RMSSD, pNN50, HF y SD1 fueron asumidas *a priori* como medidas de la variabilidad latido a latido; SD2, como medidas de la variabilidad de series extendidas, y LF, como medida total.

Análisis estadístico

El efecto de las variables antropométricas y clínicas sobre la HRV a corto plazo fue verificado a través de pruebas de hipótesis con factor de Bayes (BF), por lo cual el test U de Mann-Whitney fue utilizado para contrastar las hipótesis de no diferencia ($H_0: \delta = 0$) y diferencia ($H_1: \delta \neq 0$) de la HRV en función de las variables categóricas, esto debido a que no se verificó el supuesto de normalidad en la mayoría de las variables dependientes y las categorías fueron de tamaño dife-

rente. Asimismo, el coeficiente τ de Kendall se utilizó para contrastar las hipótesis de no correlación ($H_0: \tau = 0$) y correlación ($H_1: \tau \neq 0$) entre las variables cuantitativas y los índices de la HRV, dado que los supuestos de linealidad y normalidad bivariada no fueron verificados.

Para estas pruebas se utilizaron las distribuciones *a priori* incondicionadas no informativas de Cauchy, con parámetro de localización igual a 0 y parámetro de escala igual a 0,707, y Beta uniforme estirada sobre el intervalo [-1, 1], con parámetros de forma igual a 1, respectivamente²¹. A continuación, la robustez de BF se verificó manualmente especificando diferentes distribuciones *a priori*.

Finalmente, el tamaño del efecto se cuantificó con un intervalo de credibilidad (IC) a partir de la distribución *a posteriori* estimada con el método cadenas de Markov Monte Carlo, 5 cadenas de 1.000 iteraciones²². El análisis descriptivo se realizó con el programa RStudio versión 1.4.1717 (software libre, 2021-05-24), mientras que la inferencia bayesiana fue realizada con el programa JASP versión 0.14.1 (JASP Team 2020).

Resultados

Las características antropométricas y clínicas del grupo de estudio se presentan en la [Tabla 1](#). Las medidas de tendencia central y el valor p del estadístico de Shapiro-Wilk fueron sugestivos de distribuciones muestrales sesgadas a la derecha para el colesterol total (cTotal), el colesterol LDL (cLDL), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el índice de masa corporal (IMC), y a la izquierda para la fracción de eyección (FEVI). Los valores promedio de la recuperación de la frecuencia cardíaca al primer (HRR1m) y tercer minuto (HRR3m) posterior al ejercicio fueron mayores que los puntos de corte establecidos para predecir mortalidad. La [Figura 1](#) muestra la relación entre tabaquismo y la ocurrencia de un IM: el antecedente de tabaquismo o ser fumador activo se identificó en el 50% de los pacientes con EAC sin IM y en aproximadamente dos tercios de los pacientes con IM.

Tabla 1. Características antropométricas y clínicas de los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Características	Media ± DS	Mediana	Rango intercuartílico	Valor p*
Edad (años)	60,12±7,11	61,5	10,5	0,083
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,4±3,9	26,1	4,41	0,006*
Índice cintura cadera (cm/cm)	0,96±0,07	0,97	0,08	0,46
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	51,83±11,56	56,5	14	0,001*
Colesterol total (mg/dl)	138,5±59,4	125,5	54,75	0,024*
Colesterol LDL (mg/dl)	81,38±41	72	34,25	<0,001*
Colesterol HDL (mg/dl)	37,18±7,21	38	9,5	0,87
Hemoglobina glicosilada (%)	6,03±0,67	5,95	0,6	<0,001*
Índice de comorbilidad de Charlson	2,68±0,95	3	1	0,03*
Capacidad funcional (METS)	6,39±2,02	6,6	2,15	0,25
Recuperación de la frecuencia cardíaca 1 minuto post ejercicio (latidos)	26,41±11,82	23	16,25	0,012*
Recuperación de la frecuencia cardíaca 3 minutos post ejercicio (latidos)	42,18±10,98	38	18,25	0,028*

* Valor p prueba de Shapiro Wilk con valor de significancia <0,05.

Fuente: elaboración propia.

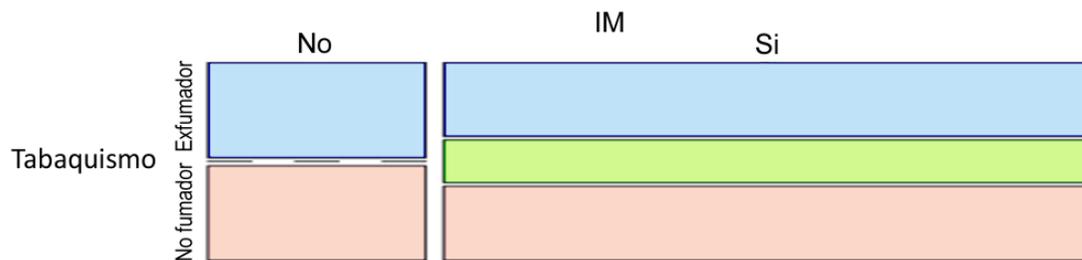


Figura 1. Mosaico de la distribución condicionada de tabaquismo en la distribución marginal de la ocurrencia de infarto de miocardio.

Nota: la probabilidad de infarto de miocardio fue de 0,75; la de tabaquismo y enfermedad arterial coronaria sin infarto de miocardio, de 0,13, y la de tabaquismo y enfermedad arterial coronaria con infarto de miocardio, de 0,45.

Fuente: elaboración propia.

Los resultados del análisis lineal y no lineal de la HRV a corto plazo se presentan en la [Tabla 2](#). Los índices autonómicos reportaron valores entre -2 y +2 DS de la distribución normal poblacional asociados a coeficientes de variación (CV) elevados; no obstante, la mediana fue sugestiva de un balance simpático-vagal positivo con tendencia al incremento de la actividad simpática y a la disminución de la parasimpática. El análisis lineal en el DT mostró disminución de la variabilidad latido a latido y el análisis no lineal evidenció disminución

de la variabilidad global en sus dos componentes, y de la aleatoriedad de los RRi. SampEn fue el índice que mostró la menor dispersión.

Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney, utilizada para contrastar H0: $\delta = 0$ y H1: $\delta \neq 0$, se muestran en la [Tabla 3](#). BF₁₀ mostró evidencia anecdótica a favor de H1, lo que indicó que no hubo diferencia en la HRV a corto plazo entre hombres y mujeres ni entre pacientes con antecedente o no de IM, angioplastia, diabetes mellitus (DM) e HTA.

Tabla 2. Índices autonómicos de la frecuencia en el dominio del tiempo y no lineales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo.

Índices y dominios		Media±DS	Coefficiente de variación (%)	Mediana	Rango intercuartílico	Valor p*
Índices autonómicos	Sistema nervioso simpático	1,6±2,58	161,25	1,19	1,45	<0,001*
	Sistema nervioso parasimpático	-0,73±1,16	158,9	-0,76	1,08	0,623
Dominio del tiempo	RMSSD (ms)	27,48±13,39	48,73	26	14,55	0,205
	pNN50 (%)	8,27±10,62	128,42	4,69	10,56	<0,001*
Dominio de la frecuencia.	LF _{n,u}	56,9±17,75	31,2	55,63	24,76	0,969
	LF _{log}	5,57±1,36	24,42	5,43	1,14	0,002*
Análisis no lineal	HF _{n,u}	42,93±17,62	41,04	44,24	24,6	0,965
	HF _{log}	5,21±1,33	25,53	5,45	0,94	<0,001*
	LF/HF	2,1±2,48	118,1	1,25	1,55	<0,001*
	SampEn	1,59±0,36	22,5	1,7	0,22	<0,001*
	SD1 (ms)	19,47±9,51	48,72	18,45	10,23	0,203
	SD2 (ms)	39,13±24,31	62,13	29,4	22,4	0,002*
	SD2/SD1	2,13±0,98	46,01	1,95	0,82	0,003*

RMSSD: raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias del intervalo RR; pNN50: número relativo de pares sucesivos de intervalos RR que difieren más de 50 ms; LF: baja frecuencia (0,04-0,15 Hz); HF: alta frecuencia (0,15-0,4 Hz); n.u: unidades normalizadas; log: logaritmo natural; SampEn: entropía muestral; SD1: desviación estándar perpendicular a la línea de identidad del gráfico de Poincaré; SD2: desviación estándar a lo largo de la línea de identidad de gráfico de Poincaré.

* Valor p prueba de Shapiro Wilk con valor de significancia <0,05.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Diferencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo entre hombres y mujeres y entre pacientes con antecedente o no de infarto de miocardio, angioplastia, diabetes *mellitus* e hipertensión arterial.

Variabilidad	Sexo BF ₁₀	Infarto de miocardio BF ₁₀	Angioplastia BF ₁₀	Diabetes <i>mellitus</i> BF ₁₀	Hipertensión arterial BF ₁₀
Sistema nervioso simpático	0,4	0,68	0,44	0,39	0,48
Sistema nervioso parasimpático	0,4	0,43	0,41	0,48	0,46
RMSSD (ms)	0,4	0,46	0,38	0,45	0,56
pNN50 (%)	0,4	0,46	0,38	0,47	0,53
LF _{n,u}	0,47	0,46	0,5	0,63	0,5
LF _{log}	0,5	0,57	0,5	0,48	0,44
HF _{n,u}	0,5	0,47	0,5	0,57	0,51
HF _{log}	0,4	0,42	0,43	0,39	0,46
LF/HF	0,48	0,46	0,5	0,6	0,52
SampEn	0,42	0,46	0,58	0,72	0,45
SD1 (ms)	0,4	0,5	0,39	0,44	0,63
SD2 (ms)	0,52	0,66	0,46	0,56	0,53
SD2/SD1	0,55	0,46	0,44	0,44	0,55

RMSSD: raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias del intervalo RR; pNN50: número relativo de pares sucesivos de intervalos RR que difieren más de 50 ms; LF: baja frecuencia (0,04-0,15 Hz); HF: alta frecuencia (0,15-0,4 Hz); n.u: unidades normalizadas; log: logaritmo natural; SampEn: entropía muestral; SD1: desviación estándar perpendicular a la línea de identidad del gráfico de Poincaré; SD2: desviación estándar a lo largo de la línea de identidad de gráfico de Poincaré. Nota: BF₁₀ indica factor de Bayes en favor de H1 sobre H0. BF₁₀<1: evidencia anecdótica; BF₁₀=1: igual evidencia para H1 y H0; 1<BF₁₀<3: evidencia débil; 3<BF₁₀<10: evidencia moderada; BF₁₀>10: evidencia fuerte.

Fuente: elaboración propia.

La correlación entre los índices de la HRV a corto plazo y las características antropométricas y clínicas de los pacientes con EAC se muestran en la **Tabla 4**. Los datos revelaron evidencia extrema de correlación positiva fuerte entre los índices del DT, del DF en unidades logarítmicas y de NL que caracterizan la variabilidad latido a latido. Asimismo, se evidenció extrema correlación positiva fuerte entre LF_{log} y SD2.

Además, SD2/SD1 reportó evidencia muy fuerte de correlación positiva fuerte con LF/HF; evidencia débil de correlación negativa débil con RMSSD y de correlación positiva débil con

LF_{log} , y evidencia anecdótica de correlación con HF_{log} . El índice PNS mostró evidencia fuerte de correlación positiva moderada con RMSSD y SD1, y evidencia débil de correlación positiva moderada con HF_{log} , y el índice SNS mostró evidencia anecdótica de correlación con LF_{log} y evidencia moderada de correlación negativa moderada con SD2. Asimismo, los índices autonómicos se correlacionaron de forma moderada con SD2/SD1. Finalmente, SampEn se correlacionó de forma negativa débil con SD2, con un nivel de evidencia débil. Los índices espectrales en unidades logarítmicas se correlacionaron con algunas variables metabólicas.

Tabla 4. Correlación entre los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo, características antropométricas y clínicas de los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

	Tau-b de Kendall	BF ₁₀	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
RMSSD - pNN50	0,907	1,58e ⁽⁺⁷⁾	0,520	0,938
RMSSD - HF_{log}	0,779	163553	0,420	0,887
RMSSD - SD1	0,99	5,48e ⁽⁺⁸⁾	0,585	0,958
RMSSD - PNS	0,419	13,092	0,111	0,626
LF_{log} - SD2	0,752	67331	0,398	0,872
HF_{log} - pNN50	0,752	67331	0,398	0,872
HF_{log} - SD1	0,774	138147	0,415	0,884
HF_{log} - PNS	0,328	2,91	0,031	0,549
LF/HF - SD2/SD1	0,6	749,4	0,27	0,77
SD1 - PNS	0,422	13,81	0,114	0,628
SD2 - SNS	-0,338	3,33	-0,557	-0,04
SD2/SD1 - PNS	-0,38	7,19	-0,6	-0,082
SD2/SD1 - SNS	0,279	1,5	-0,013	0,506
SD2/SD1 - LF_{log}	0,25	1,037	-0,04	0,479
SD2/SD1 - SampEn	-0,47	33,27	-0,66	-0,15
SD2/SD1 - FEVI	0,257	1,149	-0,032	0,487
SampEn - SD2	-0,271	1,347	-0,499	0,02
SampEn - IMC	-0,289	1,69	-0,52	0,004
LF_{log} - HbA1c	-0,321	2,61	-0,54	-0,03
LF_{log} - cHDL	-0,365	5,14	-0,58	-0,07
LF_{log} - IC Charlson	-0,354	2,39	-0,59	-0,01
HF_{log} - cHDL	-0,317	2,48	-0,54	-0,02

Tau-b de Kendall, coeficiente de correlación Tau-b de Kendall. RMSSD: raíz cuadrada media de las sucesivas diferencias del intervalo RR; pNN50: número relativo de pares sucesivos de intervalos RR que difieren más de 50 ms; LF: baja frecuencia (0,04-0,15 Hz); HF: alta frecuencia (0,15-0,4 Hz); log: logaritmo natural; SampEn: entropía muestral; SD1: desviación estándar perpendicular a la línea de identidad del gráfico de Poincaré; SD2: desviación estándar a lo largo de la línea de identidad de gráfico de Poincaré; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; FEVI: fracción de eyección; SNS: sistema nervioso simpático; PNS: sistema nervioso parasimpático; cHDL: Colesterol HDL; IC .Charlson: índice de comorbilidad de Charlson.
Fuente: elaboración propia.

La distribución *a posteriori* del coeficiente τ de Kendall entre SD2/SD1 y LF/HF utilizada para estimar el correspondiente IC al 95% se muestra en la **Figura 2**. El análisis de robustez del BF10 no evidenció cambios cualitativos en el nivel de evidencia.

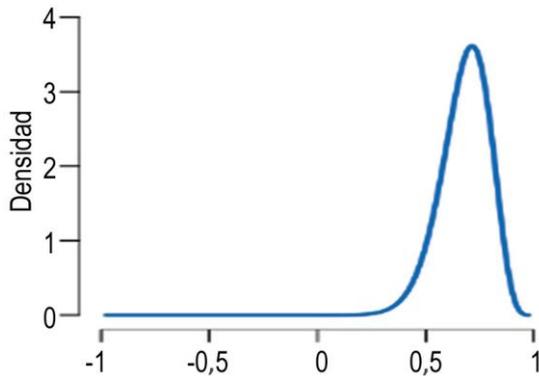


Figura 2. Densidad de la distribución *a posteriori* del coeficiente τ de Kendall entre SD2/SD1 y LF/HF bajo H_1 .

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La HRV a corto plazo es una herramienta que permite caracterizar dinámicas fisiológicas, valorar el estado de salud, evaluar intervenciones y predecir desenlaces. El registro de los RRI y la cuantificación de sus oscilaciones se ha facilitado gracias al desarrollo tecnológico actual; sin embargo, su uso clínico aún se ve limitado por la comprensión de la naturaleza de las medidas y su significado fisiológico. Estas consideraciones tienen profundas implicaciones en aspectos metodológicos; por ejemplo, los algoritmos de entropía derivados de la teoría de la información y del caos determinista cuantifican la impredecibilidad de series temporales pequeñas, pero son sensibles a la longitud de los datos²⁶⁻²⁸; por lo tanto, como se demostró en un estudio previo²⁹, SampEn es una medida fiable en registros de por lo menos cinco minutos de duración.

Asimismo, las limitaciones en los usos de la HRV en la atención de pacientes con EAC

suponen errores en la interpretación fisiológica y, por consiguiente, en su correlación clínica, en particular en los índices espectrales se han asociado tradicionalmente a la actividad autonómica^{3,30}; sin embargo, esto solo es parcialmente cierto bajo determinadas circunstancias y se ha demostrado que variaciones de la frecuencia respiratoria producen modificaciones de la potencia de las bandas de frecuencia sin cambios significativos de la actividad autonómica.

El mecanismo que explica lo anterior supone un modelo en el que la ASR gobierna la HRV a corto plazo e integra diversos mecanismos periféricos y centrales. De este modo, neuronas del centro inspiratorio hiperpolarizan neuronas motoras cardíacas en el núcleo del tracto solitario durante la inspiración, lo que inhibe la respuesta de los baroreceptores e incrementa la frecuencia cardíaca; luego de esto la liberación de las eferencias vagales durante la espiración desacelera el ritmo cardíaco³¹. Así, en condiciones de reposo, con un ritmo respiratorio constante, la aceleración y desaceleración de la FC en función del ciclo respiratorio se incrementa si la actividad autonómica se aumenta, lo que se traduce en un incremento de la HRV a corto plazo. No obstante, si la frecuencia respiratoria se incrementa, la rampa inspiratoria disminuye, la FC se reduce, los RRI se incrementan y la HRV a corto plazo disminuye, pues la aceleración y, consecuentemente, la desaceleración de la FC se reducen.

Lo anterior permite inferir que la función autónoma solo es un elemento integrador en el control cardíaco que ejerce la respiración, el cual es el principal determinante de la HRV a corto plazo. Por lo tanto, los índices espectrales que valoran las oscilaciones en la banda de frecuencia de la respiración no son medidas adecuadas de la función autonómica.

Otro aspecto que ha limitado el uso práctico de la HRV a corto plazo es la ausencia de recomendaciones estandarizadas de medición y la gran cantidad de medidas existentes, pues

esto genera mayores sesgos y confusión³². Por tanto, los índices de la HRV se han agrupado en función del tipo de variabilidad que miden para mejorar su comprensión y análisis; sin embargo, estas categorías no son mutuamente excluyentes y se superponen, además, dada la naturaleza altamente interdependiente de los sistemas fisiológicos, su interpretación muchas veces no es evidente y sus propiedades se derivan de sus relaciones estadísticas con otros índices cuyo significado es más claro.

En este contexto, el presente estudio aportó información relacionada con la medición, la interpretación y la aplicación de la HRV en un escenario clínico determinado. En concreto, los valores de los índices en el DT y NL fueron similares a los reportados en la literatura¹⁸ y, además, fueron menores que los descritos como normales, incluyendo los de población colombiana^{32,33}, lo que sugiere que dichos índices permiten caracterizar la HRV a corto plazo en pacientes con EAC. Por el contrario, los índices espectrales fueron similares a los valores de referencia en población sana. Este último hallazgo se podría relacionar con el efecto de terceras variables, como el consumo de betabloqueadores o ritmos biológicos asociados al estado de salud, lo cual, a su vez, indica que estas medidas son muy susceptibles a las variaciones y podrían requerir mayor control.

La evidencia de correlación entre los distintos índices que miden la variabilidad latido a latido es coherente con la información reportada y se relaciona con la naturaleza de dichos parámetros; por ejemplo, $SD1/\sqrt{2}$ es equivalente matemáticamente a $RMSSD$ ³⁴. Además, en el presente estudio se estableció que, si bien estos parámetros se relacionan con PNS, los del DF exhiben menor evidencia. Lo anterior podría orientar criterios de selección de estos índices para facilitar futuros estudios.

Otro hallazgo interesante es que los patrones de correlación de los índices autonómicos sugieren que son medidas confiables del siste-

ma nervioso autónomo y confirman que los índices espectrales, incluso en unidades normalizadas y logarítmicas, no son medidas robustas de dicho sistema. Asimismo, los patrones de correlación de $SD2$, especialmente con LH_{log} , apoyan la hipótesis de que este es el parámetro más fiable de la variabilidad de series extendidas. Esta variabilidad hace referencia a la tendencia de los RRi al excluir la variabilidad latido a latido y es un concepto que se puede demostrar matemáticamente en el gráfico de Poincaré si se supone una serie de RRi que alterne entre dos valores puntuales; en este caso, el valor de la DS de los RRi , como medida de variabilidad global, no es cero y se corresponde con $SD1$, mientras que $SD2$ es igual a cero³⁴. Finalmente, los patrones de correlación de $SampEn$ y su CV sugieren que es una medida robusta de la variabilidad global.

Con relación al efecto de las variables antropométricas y clínicas en la HRV, la evidencia en el presente estudio fue anecdótica, aunque los índices espectrales mostraron correlación con algunas variables metabólicas. Estos hallazgos se deberían tener en cuenta al momento de evaluar el efecto de intervenciones en el grupo de estudio.

Otro aporte del presente estudio fue la utilización de métodos de inferencia bayesiana, los cuales son más coherentes con el proceso natural de razonamiento y ofrecen un marco de referencia flexible con el tamaño muestral y los supuestos de la distribución poblacional. Además, aportan evidencia a favor de la hipótesis nula, lo que permite discriminar entre ausencia de evidencia y evidencia de ausencia.

Una limitación importante del presente estudio es el tipo de muestreo, que fue por conveniencia, lo cual restringe la generalización de los resultados; asimismo, la ausencia de grupos de control favorece la presencia de sesgos. Por último, se requieren más estudios que verifiquen los hallazgos descritos y los comparen en diferentes grupos de control.

Conclusión

Los pacientes con EAC presentan disminución de la HRV a corto plazo y exhiben un balance simpático vagal positivo, con tendencia al aumento de la actividad simpática y disminución de la parasimpática. El análisis lineal, a través de los índices en el DT, y el análisis no lineal, por medio del gráfico de Poincaré y la SampEn, son medidas confiables de la HRV a corto plazo; no obstante, SampEn es una medida potencialmente más robusta. Por el contrario, los parámetros espectrales no son medidas fiables de la HRV a corto plazo ni del control autónomo cardiovascular. Se debe considerar el efecto de algunas variables metabólicas en la asociación entre la HRV y factores independientes.

Consideraciones éticas

El presente artículo se deriva del estudio “Efecto del ejercicio terapéutico en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de pacientes con enfermedad coronaria” y consiste en la caracterización y análisis estadístico preintervención de los participantes. Esta investigación se desarrolló teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la declaración de Helsinki²³ y las disposiciones sobre investigación en salud de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud²⁴, según la cual la investigación se clasificó como de riesgo mínimo por ser un estudio observacional analítico que se desarrolló a partir de datos obtenidos de la historia clínica y registros electrocardiográficos de superficie de los participantes.

Asimismo, tuvo en cuenta lo establecido por el Comité de Ética para la Investigación Científica de Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander²⁵ para la elaboración de investigaciones con seres humanos/no humanos.

Por otro lado, teniendo en cuenta los principios básicos de autonomía y autodeterminación, cada paciente autorizó su participación en el estudio por medio de la firma del consentimiento informado, previa explicación de los procedimientos, riesgos y beneficios. El estudio fue aprobado por los comités de ética del hospital donde se atendieron los pacientes y de la universidad que amparó el estudio.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Contribución de los autores

Los autores del presente artículo declaran que participaron conjuntamente en la revisión de literatura, el planteamiento y desarrollo del protocolo de registro, la recolección de la información, el análisis de los datos correspondientes y la redacción del documento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, *et al.* Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>.
2. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol.* 2019;38(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>.
3. Illigens BMW, Gibbons CH. Autonomic testing, methods and techniques. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:419-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00028-X>.
4. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015;4(1):46-61. Disponible en: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>.
5. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
6. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. En: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editores. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis. Clinical applications.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. p. 9-42.
7. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors (Basel).* 2021;12(21):3998. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/s21123998>.
8. Tarvainen MP, Lipponen J, Niskanen JP, Ranta-aho PO. *Kubios HRV Software (version 3.5). User's guide.* Kuopio: University of Eastern Finland; 2021.
9. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;5:1040. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
10. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5(3):210-20.
11. Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2004;10(7):CR307-15.
12. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)11144-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11144-8).
13. Sosnowski M, MacFarlane PW, Czyz Z, Skrzypek-Wanha J, Boczkowska-Gaik E, Tendera M. Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):249-58. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00301-7](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00301-7).
14. Tapanainen JM, Bloch P, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio T, Still A, *et al.* Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90(4):347-52. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02488-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02488-8).
15. Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, Angeloni G, Sestito A, Ciriello G, *et al.* Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart.* 2006;92(8):1055-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.070714>.

16. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Wichterle D, Hautala AJ, Tiinanen S, Seppänen T, *et al.* Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med.* 2007;39(1):54-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890600990375>.
17. Neves VR, Takahashi AC, do Santos-Hiss MD, Kiviniemi AM, Tulppo MP, de Moura SC, *et al.* Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clin Auton Res.* 2012;22(4):175-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10286-012-0160-z>.
18. Mirescu SC, Harden SW. Nonlinear dynamics methods for assessing heart rate variability in patients with recent myocardial infarction. *Romanian J Biophys.* 2012;22(2):117-24.
19. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):303-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(10\)70395-0](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(10)70395-0).
20. Kubios Oy. Preprocessing of HRV data. Kuopio: University of Eastern Finland; [citado marzo 10 de 2022]. Disponible en: <https://www.kubios.com/hrv-preprocessing/>.
21. van Doorn J, van den Bergh D, Böhm U, Dablander F, Derks K, Draws T, *et al.* The JASP guidelines for conducting and reporting a Bayesian analysis. *Psychon Bull Rev.* 2021;28(3):813-26. Disponible en: <https://doi.org/10.3758/s13423-020-01798-5>.
22. van Doorn J, Wagenmakers EJ, editores. Bayesian Inference in JASP: a guide for students. Mark A Goss-Sampson; 2020 [citado marzo 10 de 2022]. Disponible en: http://static.jasp-stats.org/Manuals/Bayesian_Guide_v0.12.2.pdf.
23. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64ª Asamblea general de la AMM; 2013 [citado marzo 10 de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
24. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; 1993.
25. Comité de Ética para la Investigación Científica, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander (UIS). Guía para la elaboración de las consideraciones éticas en la investigación con seres humanos/no humanos. Bucaramanga: UIS; [citado marzo 13 de 2022]. Disponible en: <https://www.uis.edu.co/webUIS/es/academia/facultades/salud/comiteEtica/documentos/guias/consideracionesEticas.pdf>.
26. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(6):H2039-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.
27. Singh B, Singh M, Banga VK. Sample Entropy based HRV: Effect of ECG Sampling Frequency. *Biomedical Science and Engineering.* 2014;2(3):68-72. Disponible en: <https://doi.org/10.12691/bse-2-3-3>.
28. Yentes JM, Hunt N, Schmid KK, Kaipust JP, McGrath D, Stergiou N. The Appropriate Use of Approximate Entropy and Sample Entropy with Short Data Sets. *Ann Biomed Eng.* Disponible en: 2013;41(2):349-65. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0668-3>.
29. Cárdenas-Granados RD. Entropía aproximada y muestral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en electrocardiogramas cortos y largos de hombres jóvenes [tesis de maestría]. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2016 [citado marzo 13 de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/58114>.

30. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:379-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>.
31. Feher J. Regulation of Arterial Pressure. En: *Quantitative Human Physiology*. San Diego: Elsevier Inc; 2012. p. 538-48.
32. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>.
33. Caicedo-Ochoa EY, Urrutia-Gómez JA. Relación entre el control autonómico cardíaco e índices antropométricos normales en hombres jóvenes. Tunja, Boyacá, Colombia, 2014. MéD UIS. 2015;28(3):31-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v28n3-2015004>.
34. Brennan M, Palaniswami, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1342-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1109/10.959330>.