

## Trabajo Fin de Máster

Análisis de la actividad simpática en la onda T  
mediante el parámetro de Repolarización  
Dinámica Periódica

Analysis of sympathetic activity on T-wave  
using the Periodic Repolarization Dynamics  
(PRD) parameter

Autor

Saúl D. Palacios Rosales

Co-directores

Esther Pueyo Paules  
Juan Pablo Martínez Cortés

Escuela de Ingeniería y Arquitectura  
2017





## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD**

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./Dña. Saúl Darío Palacios Rosales,

con nº de DNI 76919845 en aplicación de lo dispuesto en el art. 14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster) Máster , (Título del Trabajo)

Análisis de la actividad simpática en la onda T mediante el parámetro de Repolarización Dinámica Periódica

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, a 23 de junio de 2017

Fdo: Saúl D. Palacios Rosales



# Agradecimientos

---

A los profesores Esther Pueyo y Juan Pablo Martínez, por su confianza y disponibilidad durante todo este trabajo que han dirigido.

A los miembros del grupo Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation (BSICoS), por ayudarme, a través de consejos, a mejorar mis habilidades investigadoras.

A los profesores del Máster Universitario en Ingeniería Biomédica, y en general a la Universidad de Zaragoza, por la formación de calidad que ofrecen y que he podido recibir.

A mis compañeros, de ambas especialidades, con los que he podido compartir las vicisitudes propias de una titulación de posgrado.

A mis amigos, por estar ahí. Especialmente Miguel y Sofía, quienes nunca dejan de sorprenderme, para bien.

A mis padres y a mi hermano, por la paciencia y el apoyo que siempre me brindan.

A Dios, por crear todo el Universo, incluyéndome a mí.

GRACIAS

*Sobre toda cosa guardada, guarda tu corazón;  
Porque de él mana la vida.  
(Proverbios 4:23)*



# Resumen

---

Al ser sometido a situaciones de microgravedad, el comportamiento del sistema cardiovascular se ve modificado, especialmente durante exposiciones de larga duración. Uno de los efectos más estudiados es la intolerancia ortostática que han sufrido varios astronautas al regresar de misiones espaciales. La explicación a este comportamiento se encuentra en el sistema nervioso autónomo (o neurovegetativo), que se encarga, por medio de los sistemas simpático y parasimpático, de regular, entre otras variables, la presión sanguínea de un sujeto.

En la actualidad existen varios indicadores que permiten la evaluación de la activación del sistema simpático en el sistema cardiovascular. Uno de ellos, recientemente propuesto, es el parámetro de Repolarización Dinámica Periódica (o PRD, por sus siglas en inglés). El PRD mide la densidad de potencia media de componentes de baja frecuencia ( $\leq 0.1$  Hz) en las variaciones latido a latido de la onda T, que corresponden a las repolarizaciones ventriculares, a lo largo de un registro electrocardiográfico (ECG).

El objetivo que se persigue en este trabajo es cuantificar los efectos de la modulación simpática utilizando el parámetro PRD y comprobar los cambios cardiovasculares que se producen en entornos de microgravedad.

Para alcanzar este objetivo se cuenta con señales de la última campaña de la Agencia Espacial Europea (ESA), realizada en el Centro Aeroespacial Alemán (DLR) en Colonia, Alemania. Se dispone de los datos de 24 sujetos voluntarios que se sometieron a un periodo de microgravedad simulada, utilizando el modelo estándar de Head-Down Bed Rest (HDBR) a -6°, durante 60 días, además de las señales de los días de control previos a la prueba y de la fase de recuperación en los días posteriores. Para el estudio de la activación simpática se utilizó la prueba de tilt o tabla basculante. A la vez se ha estudiado el efecto que tiene la contramedida de simulación de salto, por medio de un dispositivo diseñado específicamente para la campaña.

Como resultados del estudio de la campaña de larga duración, en este trabajo se ha comprobado que: 1) el parámetro PRD es un indicador de la actividad simpática cuantificable a través de las señales ECG; 2) después de un periodo de microgravedad simulada (por medio de HDBR) el sistema cardiovascular sufre alteraciones notables; 3) el uso de contramedidas basadas en saltos simulados no es efectivo para contrarrestar los efectos de la microgravedad en la modulación simpática de la actividad cardiovascular.

**Palabras clave:** PRD, sistema nervioso simpático, HDBR, microgravedad



# Abstract

---

The cardiovascular system experiences significant alterations when submitted to microgravity, especially following long-duration expositions. One of the most studied alterations is orthostatic intolerance, exhibited by several astronauts upon return to the Earth. The main explanation for this behavior is dysregulation of autonomic modulation of the cardiovascular system. The autonomic nervous system is in charge of regulating blood pressure and other vital signals via its two branches called sympathetic and parasympathetic nervous systems.

Nowadays there exist several indices for evaluating sympathetic modulation of cardiac electrical activity. One of them is the recently proposed Periodic Repolarization Dynamics (PRD). This index measures the average power density of low-frequency components ( $\leq 0.1$  Hz) in beat-to-beat T-wave variations along an electrocardiographic (ECG) recording.

The main goal of this work is to assess the effects of sympathetic modulation using the PRD index and characterize cardiovascular alterations in a microgravity environment.

To achieve this goal, signals available from the European Space Agency (ESA), recorded in the German Aerospace Center (DLR), in Cologne, Germany, were processed. Data was available from 24 male participants undergoing long-term simulated microgravity, using the six-degree head-down bed rest model (HDBR), as well as signals recorded during the days previous to HDBR and in the recovery phase, in the days following HDBR. The tilt table test was used in this work to investigate sympathetic activation. In addition, the effect of jumping as a counter-measure was also studied.

As a result of the analysis of the long-term campaign, in this work we found that: 1) the PRD index is an indicator of the sympathetic activity quantified from ECG signals; 2) After a period of simulated microgravity (using the HDBR model) the cardiovascular system presents notable alterations; 3) countermeasures based on simulated jumps are not effective in reducing the microgravity effects.

**Keywords:** PRD, sympathetic nervous system, HDBR, microgravity



# Índice

---

<b>Resumen .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>ix</b>
<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación y contexto .....	1
1.2. Actividad eléctrica del corazón .....	2
1.3. Sistema nervioso simpático .....	3
1.4. Electrocardiograma .....	4
1.5. Microgravedad.....	6
1.5.1. Definición .....	6
1.5.2. Efectos cardiovasculares .....	7
1.5.3. Simulación en tierra .....	7
1.5.4. Contramedidas aplicadas .....	8
1.6. Prueba de tilt .....	9
1.7. Objetivos y alcance del proyecto .....	10
1.8. Estructura de la memoria.....	10
<b>Capítulo 2. Materiales y Métodos.....</b>	<b>13</b>
2.1. Población de estudio .....	13
2.2. Detección de latidos.....	14
2.3. Eliminación de ruidos e interferencias.....	14
2.4. Delineación de ondas del ECG .....	15
2.5. Repolarización dinámica periódica, PRD .....	16
2.6. Adaptaciones del cálculo de PRD .....	21
2.7. Estudio del efecto del número de latidos no delineados .....	24
2.8. Análisis de la señal ECG durante la prueba de tilt .....	25
2.9. Análisis estadístico .....	27
<b>Capítulo 3. Resultados.....</b>	<b>29</b>
3.1. PRD como reflejo de las variaciones periódicas en la repolarización ventricular .....	29
3.2. Efecto de la prueba de tilt sobre el PRD .....	29
3.3. Efecto de la microgravedad sobre el PRD .....	32
3.4. Efecto de la contramedida.....	35

<b>Capítulo 4. Conclusiones y líneas futuras .....</b>	<b>39</b>
4.1. Conclusiones .....	39
4.2. Líneas futuras .....	39
<b>Apéndice A. Efectos de la microgravedad en el cuerpo humano .....</b>	<b>41</b>
<b>Apéndice B. Contramedidas más usuales para contrarrestar los efectos de la microgravedad .....</b>	<b>45</b>
<b>Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos .....</b>	<b>47</b>
<b>Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto .....</b>	<b>57</b>
<b>Apéndice E. Tablas de PRD sujeto a sujeto .....</b>	<b>63</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>65</b>

# Índice de figuras

---

Figura 1. - Morfología del corazón humano .....	3
Figura 2. - Señal ECG y su relación con la actividad eléctrica de los tejidos cardiacos..	5
Figura 3. - Ondas, intervalos y segmentos en una señal ECG .....	6
Figura 4. - Cambios hemodinámicos inducidos por la microgravedad.....	7
Figura 5. - Posición de los sujetos en un estudio de bed-rest.....	8
Figura 6. - Sledge Jump System utilizado como contramedida.....	9
Figura 7. - Esquema de la adquisición de señales.....	13
Figura 8. - Eliminación de ruido e interferencias de la señal ECG .....	15
Figura 9. - Delineación del inicio y final de la onda T.....	16
Figura 10. - Coordenadas esféricas.....	17
Figura 11. - Amplitud, elevación y acimuth de una onda T.....	18
Figura 12. - Serie dT° a lo largo de 5 minutos .....	19
Figura 13. - Procesado realizado sobre la señal dT° .....	19
Figura 14. - Frecuencia central de la wavelet 'gaus4'.....	20
Figura 15. - Obtención del PRD a partir de los coeficientes medios y el valor de las pseudofrecuencias .....	21
Figura 16. - Señal con algunos inicios de ondas T (en rojo) y finales de onda T (en verde) .....	21
Figura 17. - Señal a la que se le han incluido inicios de ondas T (en rojo) según el cálculo realizado considerando los valores de los latidos próximos .....	22
Figura 18. - Puntos característicos de la onda T y el complejo QRS en el eje X.....	23
Figura 19. - Señal dT° sin filtro de mediana y con filtro .....	23
Figura 20. - Diagrama de cajas con las diferencias en los valores de PRD cuando existe un número de latidos perdidos .....	24
Figura 21. - Diagrama de cajas con las variaciones de PRD en todos los sujetos en PRE-HDBR.....	25
Figura 22. - Zonas de análisis .....	26
Figura 23. - Evolución temporal de la serie dT° y espectro frecuencial .....	29
Figura 24. - Comparación entre los valores de PRD para distintas zonas (reposo, inicio de tilt y fin de tilt) en PRE-HDBR para el sujeto.....	30
Figura 25. - Cambio de PRD entre distintas zonas en PRE-HDBR para todos los sujetos .....	30
Figura 26. - Comparación entre los valores de PRD para distintas zonas (reposo, inicio de tilt y fin de tilt) en POST-HDBR para el sujeto G del estudio.....	31
Figura 27. - Cambio de PRD entre distintas zonas en POST-HDBR para todos los sujetos .....	31

Figura 28. - Comparación entre los valores de PRD en la zona de reposo entre PRE-HDBR y POST-HDBR .....	32
Figura 29. - Cambio de PRD en la zona de reposo entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos .....	32
Figura 30. - Cambio de PRD en la zona de inicio de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR .....	33
Figura 31. - Cambio de PRD en la zona de inicio de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos .....	33
Figura 32. - Cambio de PRD en la zona final de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR .....	34
Figura 33. - Cambio de PRD en la zona final de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos .....	34
Figura 34. - Comparativa de los valores de PRD entre los sujetos de control (CTRL) y los sujetos con contramedida (SALT) en las distintas zonas de análisis.....	35
Figura 36. - Disminución de masa muscular en microgravedad .....	41
Figura 37. - Presión arterial teórica debido a la gravedad, durante y después de un periodo de exposición a microgravedad .....	42
Figura 38. - Cambios fisiológicos en microgravedad.....	43
Figura 39. - Evolución del PRD en la zona final de tilt respecto a la duración de la prueba de tilt en PRE-HDBR .....	64
Figura 40. - Evolución del PRD en la zona final del tilt respecto a la duración de la prueba de tilt en POST-HDBR .....	64

# Índice de tablas

---

Tabla 1. Variaciones de PRD según los latidos perdidos para todos los sujetos en PRE-HDBR.....	25
Tabla 2. PRD de las 3 zonas analizadas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR .....	34
Tabla 3. PRD de cada uno de los grupos analizados según si se les ha aplicado la contramedida de salto simulado.....	36
Tabla 4. Contramedidas más usuales en microgravedad.....	46
Tabla 5. Valores de PRD para los sujetos de control (CTRL) en todas las zonas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR .....	63
Tabla 6. Valores de PRD para los sujetos con contramedidas (SALT) en todas las zonas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR .....	64



# Capítulo 1. Introducción

---

## 1.1. Motivación y contexto

La exploración espacial puede conllevar riesgos para la salud de los tripulantes que, dadas las características de este tipo de misiones, necesitan ser minimizados. Pero a su vez la investigación en el espacio permite desarrollar diferentes técnicas y herramientas que permiten mejorar la calidad de vida en la Tierra, que van desde la mejora de las telecomunicaciones a la fabricación de paneles solares, o desde el avance de terapias contra el cáncer a monitores cardiacos implantables [ISECG13]. Por otro lado, la accesibilidad al espacio no es fácil técnica ni económicamente, por lo que resulta costoso [Nicogossian16] y la integridad de los astronautas no está completamente asegurada.

Para superar los inconvenientes mencionados, las distintas agencias espaciales han diseñado experimentos que tratan de simular las condiciones a las que se ven sometidos los seres vivos fuera de la atmósfera terrestre. Entre ellas podemos mencionar: aislamiento y confinamiento (Misión HERA [NASA17]) [Inoue13], temperaturas extremas [Lugg05, Wood05] o el espectro de radiación [Cucinotta06, Blakely07]. Una de las condiciones espaciales más conocidas por su impacto sobre el comportamiento del cuerpo humano es la microgravedad. Por ello se llevan realizando estudios sobre la misma desde prácticamente los principios de la investigación aeroespacial [Llewellyn11].

La técnica más utilizada para simular la microgravedad en la investigación biomédica es la técnica de reposo en cama (*bed-rest*) [Nicogossian16]. Además, ha sido una herramienta utilizada para la obtención de datos experimentales de las tripulaciones antes de partir hacia el espacio [Brooks08, Fortney11].

Existen dos tipos de *bed-rest* que son utilizados en estudios de simulación: horizontal y en camilla inclinada cabeza abajo (o *head down tilt*). La diferencia entre ellos radica en que en el segundo caso la cama se encuentra inclinada un ángulo de entre 4° y 6° por debajo de la normal de la cabecera. Aunque las fuerzas gravitacionales siguen estando presentes, la prueba induce varios cambios fisiológicos notables que son similares a los producidos en los vuelos espaciales [Pavy-LeTraon07, Fortney11].

Diversos estudios confirman que la masa muscular esquelética y la fortaleza se ven reducidas en las extremidades inferiores, que son los que soportan la mayor parte del peso en la superficie terrestre [deBoer08, Belavý11]. También se encuentran respuestas cardiovasculares, como son una disminución del gasto cardiaco, volumen sistólico, tamaño del corazón y volumen diastólico final, que son notables durante y después de las misiones espaciales [Karemaker07, Caiani16]. La mayoría de estas respuestas son debidas a alteraciones en la adaptación del Sistema Nervioso Autónomo [NASA11, Bolea12, Bolea13]. La situación más común en la que se evidencian dichas respuestas se produce cuando, inmediatamente después del *bed-rest*, los sujetos, del mismo modo que los astronautas, experimentan una disminución de la tolerancia ortostática [Ertl00]. Se ha comprobado que hasta un 65% de los astronautas han reportado síntomas de pre-síncope ortostático a su regreso [Convertino09].

Si se comparan ambos tipos de *bed-rest*, se hace notable que el tipo *head-down tilt bed-rest* (HDBR, también llamado posición antiortostática o de Trendelenburg) simula

## Capítulo 1. Introducción

mejor la situación de microgravedad que la posición horizontal en varios síntomas [Kakurin76, Montgomery93].

Como el estudio de las consecuencias de la microgravedad en los individuos es un problema que los diversos países con programas espaciales tienen que abordar continuamente, se han creado organizaciones conjuntas y programas de cooperación para el desarrollo de contramedidas y protocolos estándares [Crucian09, Reschke09, Alwood17, Kramer17]. España, al formar parte de la Unión Europa, se encuentra integrada dentro de la Agencia Espacial Europea (ESA, *European Space Agency*), que se dedica al estudio de la exploración espacial [ESA17].

Desde hace varios años la ESA ha estado realizando una serie de estudios de bed-rest, principalmente del tipo HDBR a  $6^{\circ}$ , de duración variable, entre Toulouse (Francia), Berlín y Colonia (Alemania) [ESA13]. La última campaña disponible fue la realizada conjuntamente entre la ESA y el Centro Aeroespacial Alemán (o DLR, *Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V.*).

Durante todo el tiempo que duran las campañas el equipo médico responsable toma distintas medidas a los sujetos voluntarios con el propósito de realizar un seguimiento físico y así tener constancia de los cambios que se van produciendo. Entre las medidas obtenidas se encuentran los electrocardiogramas (ECGs). Y a partir de esta señal biomédica se puede determinar el estado del sistema nervioso simpático por medio de distintos índices no invasivos. Algunos de ellos son los intervalos QTc [D'Aunno03], adaptación del intervalo QT a los cambios del intervalo RR [Pueyo04], la alternancia de la onda T (TWA, *T wave alternans*) [Martin-Yebra12] u otros relacionados con la variabilidad del ritmo cardíaco [García00, Priori02].

### 1.2. Actividad eléctrica del corazón

El corazón es un órgano muscular que está integrado por cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos. Las aurículas están separadas entre sí por medio del tabique interauricular. A su vez los ventrículos se encuentran separados por un tabique de mayor grosor llamado tabique interventricular. La comunicación entre aurículas y ventrículos se realiza a través de sendos orificios auriculoventriculares dotados de válvulas [RANM]. Un gráfico de las principales cavidades se puede observar en la figura 1.

La sangre procedente de las venas, producto del metabolismo tisular, llega a la aurícula derecha. Desde ahí es enviada al ventrículo derecho. Cuando el ventrículo se contrae, la sangre sale del ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones para que se oxigene.

Una vez realizado el proceso mencionado, la sangre de las venas pulmonares llega a la aurícula izquierda. A través de la válvula mitral, durante la contracción auricular, esta sangre pasa al ventrículo del mismo lado, desde donde sale a través de la válvula aórtica, a la arteria aorta para ser distribuida por todos los tejidos del cuerpo.

Cada latido desencadena una secuencia de eventos que dan lugar en su conjunto al ciclo cardíaco. Este está compuesto principalmente por: sístole auricular (contracción de aurículas), sístole ventricular (contracción de ventrículos) y diástole (relajación cardiaca).

Además de células destinadas a la acción mecánica, en el corazón se encuentran células especializadas que forman el sistema de conducción que permite que el impulso eléctrico se propague por todo el corazón. Este impulso, denominado potencial de acción

(AP, *action potential*), consigue que cada una de las células cardíacas o miocitos se contraiga cíclicamente de forma sincrónica y ordenada [West91].

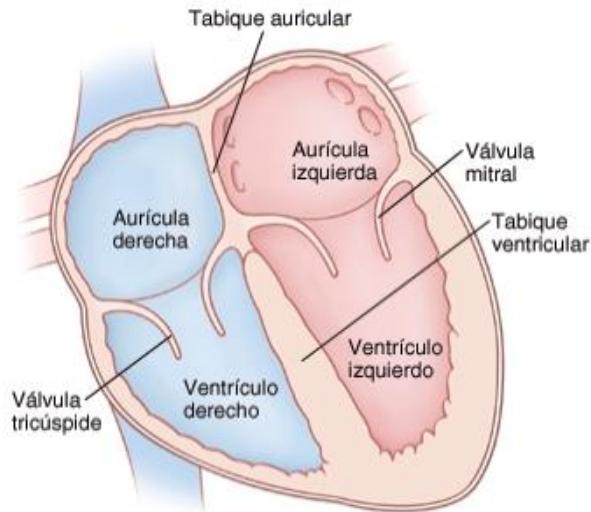


Figura 1. - Morfología del corazón humano

En el corazón de los mamíferos el inicio del ciclo cardíaco se origina en una masa compacta de células denominada nodo sinoauricular (SA) o sinusal. Localizado en la parte superior de la aurícula derecha, las células del nodo SA actúan como marcapasos natural del corazón, ya que poseen automaticidad, siendo el principal generador eléctrico del corazón.

El término **automaticidad** hace referencia a la propiedad de despolarizarse espontáneamente que tienen las membranas celulares que llevan asociada la generación de un potencial de acción. Cualquier célula cardíaca con automaticidad puede iniciar un latido. El marcapasos con mayor frecuencia será el que iniciará un potencial de acción que se propagará por todo el corazón [Boron16].

Desde el nodo SA, el impulso eléctrico cardíaco se propaga radialmente pasando a las aurículas y llegando al nodo auriculoventricular o atrioventricular (AV). En el nodo AV el impulso es retardado aproximadamente 100 ms. A continuación se transmite por las ramas derecha e izquierda del haz de His, también llamado haz auriculoventricular, y mediante las fibras de Purkinje se provoca la contracción sincronizada de los ventrículos.

Cada ciclo cardíaco se compone de dos fases [Sörnmo05]:

- Despolarización. Cambio rápido en la polaridad de la membrana celular debido a la excitación eléctrica. Constituye la fase inicial del potencial de acción cardíaco.
- Repolarización. Intervalo temporal en el que el potencial de las células vuelve a su estado original de reposo.

Estas dos fases se corresponden en términos mecánicos con las fases de contracción y relajación, respectivamente.

### 1.3. Sistema nervioso simpático

Dentro del sistema nervioso, el sistema nervioso central (SNC) se encarga de recibir, procesar información e iniciar las acciones de respuesta. Está constituido por el encéfalo y la médula espinal.

## Capítulo 1. Introducción

La parte del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones de las vísceras se llama sistema nervioso autónomo (SNA), también denominado sistema nervioso neurovegetativo. Este sistema se encarga del control de la presión arterial, motilidad gastrointestinal, la temperatura corporal y el ritmo cardiaco, entre otras actividades [Guyton06].

A su vez, el SNA está dividido funcionalmente en tres partes: los sistemas simpático, parasimpático y entérico. Mientras que el sistema simpático está asociado a la respuesta al ejercicio y al estrés, el sistema parasimpático se encarga de la conservación de los recursos corporales y de la recuperación del estado de reposo. Por otro lado tenemos el sistema entérico que está relacionado con el control del aparato digestivo [Benarroch14].

En el caso específico del corazón, el SNA lo inerva por medio de los sistemas simpático y parasimpático, a través del plexo cardíaco. Mientras el sistema simpático se encarga de incrementar el ritmo cardíaco y la vasodilatación coronaria, el sistema parasimpático actúa principalmente en la reducción del ritmo cardíaco [Pomeranz85, Guyton06].

### 1.4. Electrocardiograma

La señal electrográfică o electrocardiograma (ECG o EKG<sup>1</sup>) es el registro gráfico de los eventos eléctricos que se producen en el corazón en asociación con las contracciones de este órgano, medidos desde la superficie corporal. Ha sido una de las herramientas clínicas más utilizadas, siendo actualmente indispensable en muy diversos contextos [Sörnmo05].

Dependiendo del tipo de información que se desea extraer del electrocardiograma, se puede elegir uno u otro tipo de registro. Entre los más conocidos están los ECG de reposo, cuya duración es típicamente de unos pocos segundos; los ECG (o prueba) de esfuerzo, usado principalmente para determinar la cantidad de ejercicio y estrés que el corazón es capaz de soportar; y los Holter-ECG, cuyo sistema de grabación permite que la duración sea de 24 horas y es utilizado para la detección de arritmias. No obstante, debe tenerse en cuenta que ciertas anomalías cardíacas pueden no estar reflejadas en el ECG y, por el contrario, existen ciertos cambios en el ECG que no son específicos de una sola cardiopatía.

Al ser el ECG una herramienta diagnóstica muy utilizada, se ha hecho necesaria una estandarización en su obtención para poder realizar comparaciones ulteriores. Uno de los criterios que se ha predefinido es la colocación de los electrodos [Webster10]. Una derivación electrocardiográfica representa una medida de la diferencia de voltaje entre dos electrodos. Es habitual la utilización de 12 derivaciones estándar que se obtienen de 10 electrodos.

La morfología de cada latido se compone de distintas ondas, denotadas con letras (P, Q, R, S, T y en ocasiones U), que siguen un orden temporal de aparición. Cada una de ellas representa una fase distinta del latido. En la figura 2 se relaciona las ondas cardíacas con los tejidos donde se producen [Mulroney11].

A continuación se describe brevemente las ondas [Katz11]:

---

<sup>1</sup> Durante años, los médicos utilizaron la designación EKG procedente del alemán *Elektrokardiogramm*

- La onda P es causada por la despolarización de las aurículas. Aunque el nodo SA precede a la despolarización auricular, la diferencia de potencial producida por esta estructura es muy pequeña por lo que no se puede registrar desde la superficie del cuerpo.
- Las ondas Q, R y S conforman el denominado complejo QRS. Representa la activación simultánea de los ventrículos. Por convención se define la onda Q como la primera deflexión que tiene amplitud negativa seguida por una deflexión positiva. La onda R es la primera deflexión en ascenso tanto si existe una onda Q precedente o no. La onda S es cualquier deflexión descendente posterior a una onda R. Este complejo puede presentar distintas morfologías.
- La onda T se obtiene por la repolarización (o recuperación) de los ventrículos. A diferencia de la forma del complejo QRS, que es más abrupto por los cambios rápidos que se producen, la onda T es amplia debido a que la repolarización ventricular es más lenta.
- La onda U tiene una amplitud pequeña, en las ocasiones que aparece. Una de las explicaciones más plausibles para su aparición es el retraso en la repolarización de las fibras de Purkinje [Watanabe75].

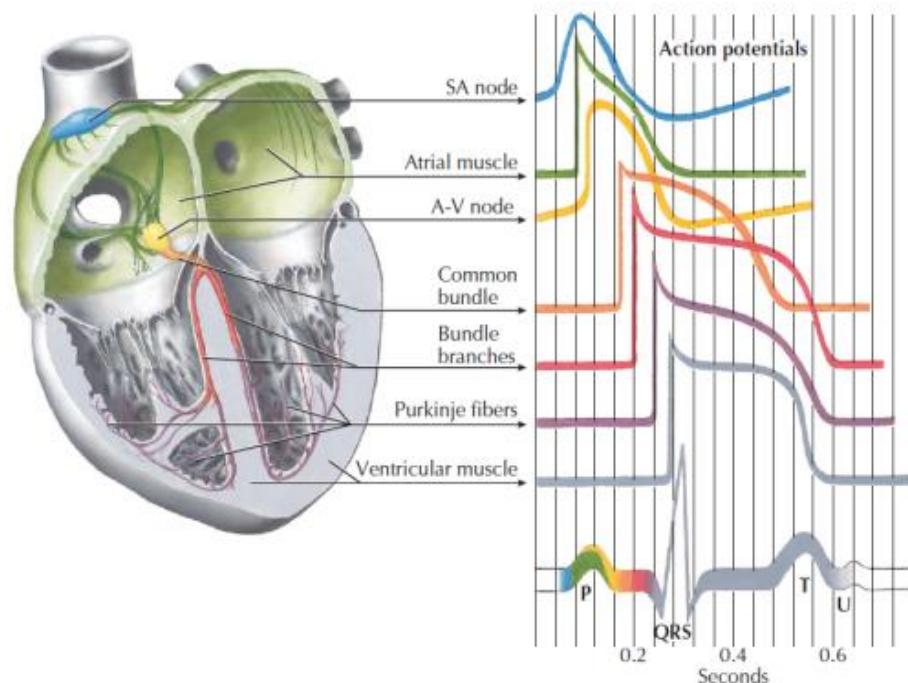


Figura 2. - Señal ECG y su relación con la actividad eléctrica de los tejidos cardiacos

Además de las ondas anteriores, también es importante el conocimiento de los siguientes intervalos:

- El intervalo PR que abarca desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS. Corresponde al tiempo de conducción aurículo-ventricular.
- El intervalo QT es el intervalo de tiempo que comprende la despolarización y repolarización eléctrica de los ventrículos. Su valor está relacionado inversamente con el ritmo cardiaco.
- El intervalo QRS representa el tiempo asociado a la despolarización de los ventrículos. Al igual que el intervalo QT, está relacionado con el ritmo cardiaco.

## Capítulo 1. Introducción

- El intervalo RR, que representa la distancia entre ondas R consecutivas, es la medida usada para el cálculo del ritmo cardíaco (inverso al intervalo RR) y la variabilidad del mismo.

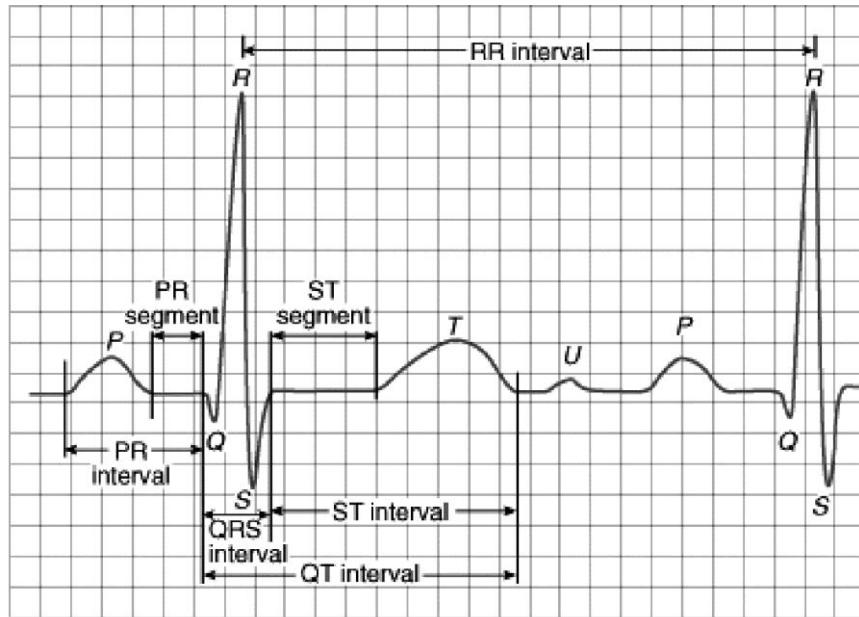


Figura 3. - Ondas, intervalos y segmentos en una señal ECG

Otras medidas relevantes de un ECG son: Intervalo ST (tiempo entre el final de la onda S y el principio de la onda T) y los segmentos PR (medido desde el final de la onda P y el principio de la onda R) y ST (medido desde el final de la onda S y principio de la onda T).

En la figura 3 se muestran las ondas, intervalos y segmentos mencionados anteriormente.

### 1.5. Microgravedad

En esta sección se introducirá el concepto de microgravedad, para a continuación exponer algunos efectos cardiovasculares asociados a ella y algunas contramedidas utilizadas. También se mencionarán técnicas utilizadas para su simulación en la superficie terrestre.

#### 1.5.1. Definición

La definición de microgravedad es: “Manifestación prácticamente nula de la pesadez de los cuerpos por ausencia de la gravedad” [RAE]. En general se entiende que las condiciones de microgravedad ( $\mu g$ ) se dan cuando el entorno se encuentra sometido a una fuerza de gravedad considerablemente inferior a la experimentada en la superficie terrestre.

Otra forma de expresar la microgravedad es “la condición en la que las personas o los objetos parecen que no tuvieran peso” [NASA15].

Una nave espacial orbitando alrededor de la Tierra se ve sometida a una aceleración centrífuga que contrarresta la aceleración gravitacional terrestre en el centro de masas del vehículo. La nave espacial está suspendida alrededor de la Tierra con las dos fuerzas de

aceleración opuestas produciendo fuerzas gravitacionales resultantes que se encuentran comprendidas entre  $10^{-3}$  y  $10^{-6}$  G, siendo G la aceleración de la gravedad en la superficie de la tierra [Legner04].

### 1.5.2. Efectos cardiovasculares

En un ambiente de microgravedad se producen en el cuerpo humano diversos cambios. Para este trabajo nos centraremos en los efectos cardiovasculares. Se puede encontrar más información sobre otros efectos en el apéndice A.

El cambio más notable es la redistribución de fluidos hacia el territorio encefálico (ver figura 4), lo cual conlleva sobrecarga cardiaca e incremento de la presión intravascular. Existe una disminución de la masa cardiaca y del ritmo cardíaco, así como un incremento de la presión arterial diastólica. Esto último provoca una reducción del 10 al 15% del volumen intersticial. Dicha situación puede generar intolerancia ortostática [Antonutto03, Hargens09, Carrillo15].

Si nos fijamos en el ECG se observa un incremento del complejo QRS, del intervalo PR y una reducción del intervalo RR. Durante los vuelos espaciales se han registrado diferentes grados de arritmias, generalmente leves [Antonutto03, Carrillo15].

Según el tiempo durante el que se somete al cuerpo humano a entornos de microgravedad, los valores normales no se recuperan hasta transcurridos 10 días, si se trata de períodos cortos, o 4 semanas, si son períodos largos [Antonutto03].

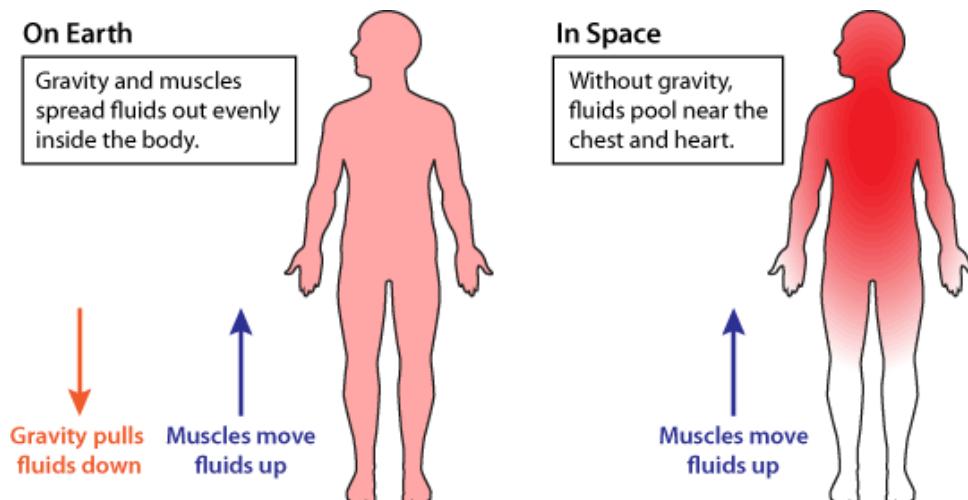


Figura 4. - Cambios hemodinámicos inducidos por la microgravedad

### 1.5.3. Simulación en tierra

La inmovilización o inactividad se usa ampliamente para la simulación y el estudio de cambios fisiológicos en condiciones de gravedad reducida. Durante la era de los Transbordadores Espaciales, los astronautas participaron en estudios de bed-rest antes y después del vuelo para recoger datos de referencia y validar la fiabilidad de la prueba como herramienta de simulación [Nicogossian16].

En los estudios de bed-rest los sujetos se encuentran tumbados en una cama inclinada 6° de la horizontal. En esta disposición, la cabeza se encuentra situada por debajo

## Capítulo 1. Introducción

del resto del cuerpo [ESA15]. En la figura 5 se puede ver un esquema de la posición del sujeto en este tipo de estudios.



Figura 5. - Posición de los sujetos en un estudio de bed-rest

Otro tipo de simulación que también se utiliza es la denominada inmersión seca. En ella, al sujeto de estudio se le introduce en agua a temperatura neutra mientras está cubierto de un material hidrófobo manteniéndolo seco. Con esta simulación se consigue estudiar principalmente el comportamiento de los fluidos corporales [Boussuges06, Navasiolava11].

Finalmente, existe una simulación que aunque técnicamente no se realiza en la superficie terrestre también se utiliza para experimentar brevemente cambios en la gravedad. Son los vuelos parabólicos. Durante el vuelo se puede someter a los sujetos a fases de normogravedad, hipergravedad y microgravedad. Además, las trayectorias pueden ser modificadas para adquirir paráolas que simulen la gravedad marciana ( $0.38g$ ) y lunar ( $0.16g$ ) [Karmali08, VanOmbergen17].

En el estudio de este trabajo final de máster se ha utilizado la simulación de microgravedad por medio del modelo de bed-rest (HDBR, por las siglas en inglés de head-down bed-rest).

### 1.5.4. Contramedidas aplicadas

Conjuntamente con el estudio de los efectos de la microgravedad sobre el cuerpo humano, las simulaciones en tierra permiten implantar y evaluar algunas contramedidas para reducir, o incluso neutralizar, la acción de la microgravedad en los individuos durante el tiempo que se encuentran en el espacio y a su retorno. En relación a este trabajo, a continuación mencionaremos algunas de las más importantes para reducir los efectos cardiovasculares adversos [Nicogossian16]. En el apéndice B se encuentra más información sobre otras contramedidas descritas en la literatura.

Una de las primeras contramedidas propuestas y la más aceptada actualmente para reducir la intolerancia ortostática es la práctica de ejercicios aeróbicos y de resistencia, tanto durante la misión espacial como en períodos anteriores y posteriores a la misma.

Para reducir la redistribución de los fluidos, causante de varios de los efectos, se utilizan mecanismos de compresión, tales como brazaletes o musleras [Hamilton12], o el uso de indumentaria que genere una presión negativa en los miembros inferiores.

Otras medidas que también se utilizan son: ingesta de bebidas con salinidad mayor a la habitual o por vía intravenosa (especialmente horas antes del inicio de la misión), la exposición a centrifugado de corta duración [Clément16] y la exposición a gravedad

artificial durante la misión (propuesta como contramedida “universal” para los efectos asociados a la microgravedad).

En la campaña de bed-rest analizada en este trabajo se ha incorporado como contramedida una actividad física que simula saltos. Para conseguir esta simulación en una posición horizontal se utiliza un dispositivo especialmente diseñado para tal fin, denominado *Sledge Jump System (SJS)*. En la figura 6 se muestra el esquema del sistema utilizado y los movimientos que realizaban los participantes que formaban parte del grupo sometidos a esta contramedida.

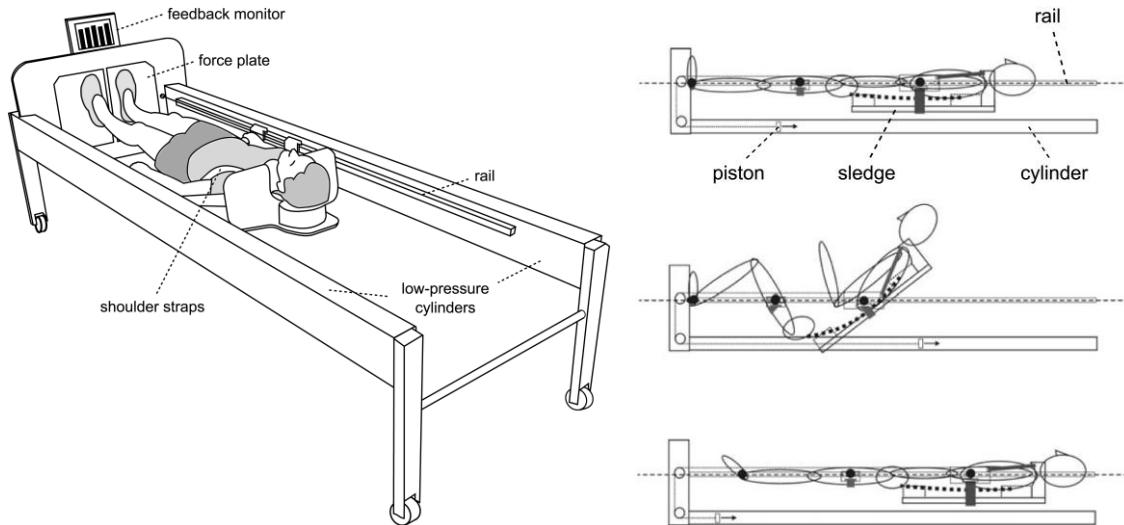


Figura 6. - Sledge Jump System utilizado como contramedida. En la gráfica de la izquierda se encuentra el esquema del sistema utilizado. A la derecha, movimientos realizados para simular un salto. [Kramer17]

## 1.6. Prueba de tilt

La prueba de tilt, de la mesa inclinada o de camilla oscilante (*tilt table test*) es una prueba no invasiva ampliamente aceptada para el diagnóstico de síncope e intolerancia ortostática, así como de otras alteraciones del SNA. Se ha convertido en un estándar entre los estudios clínicos de este tipo [Benditt96].

La idea principal que subyace en la prueba de tilt es la respuesta refleja de síncope originada por reflejos autónomos cardiacos anormales. Esta respuesta conlleva una vasodilatación, una bradicardia inapropiada o una mezcla de ambas [Teodorovich16].

La prueba es relativamente simple y requiere una camilla basculante especial, que permita el cambio del paciente desde la posición supina a una posición levantada. Desde que en 1986 se publicara la descripción inicial de la prueba de tilt [Kenny86] han aparecido varios protocolos con distintos grados de inclinación (60-90°), duración y uso de fármacos [Teodorovich16].

El protocolo típicamente seguido para realizar una prueba de tilt se puede resumir en los siguientes pasos [Teodorovich16]:

- 1) El paciente se coloca en una camilla basculante que posteriormente se inclinará a 70-80° con la cabeza arriba. Durante un tiempo que puede variar entre 5 y 20 minutos se monitoriza al paciente (la frecuencia cardiaca y la presión arterial,

## Capítulo 1. Introducción

principalmente) en esta posición como referencia para comparar con los siguientes pasos.

- 2) Al paciente se le ubica en una posición levantada y se le mantiene allí durante un tiempo que puede variar entre 20 y 45 minutos.
- 3) Si los síntomas se desarrollan en asociación con bradicardia o hipotensión, la prueba se considera positiva. El paciente es devuelto a la posición supina inmediatamente.
- 4) En caso de que la prueba sea negativa, puede utilizarse algún fármaco y realizar una segunda prueba.

Durante todo el proceso se realiza un registro al paciente para valorar el estado en el que se encuentra y para un posterior análisis de sus signos vitales.

En los registros que conciernen a este trabajo fin de máster, al conocerse la rutina de los sujetos y de acuerdo con un protocolo establecido previamente, las pruebas de tilt se realizaron a los sujetos por la mañana y consistían en una prueba de 15 minutos a 80° de inclinación combinado con una posterior generación de presión negativa sobre el cuerpo (LBNP, por las siglas en inglés de *low body negative pressure*), sin necesidad del uso de medicamentos.

### 1.7. Objetivos y alcance del proyecto

El presente Trabajo Final de Máster (TFM) tiene como objetivo cuantificar, por medio de un nuevo índice derivado de la señal electrocardiográfica, la modulación simpática de la actividad eléctrica cardiaca en sujetos sometidos a condiciones de microgravedad. El índice considerado es la Repolarización Dinámica Periódica (PRD, por las siglas en inglés de *Periodic Repolarization Dynamics*), descrito inicialmente en [Rizas14].

A partir de las bases de datos recogidas de las campañas de larga duración realizadas entre el segundo semestre de 2015 y el primer semestre de 2016 por la Agencia Espacial Europea, se dispone de registros obtenidos de 24 sujetos antes, durante y tras la simulación de microgravedad mediante el modelo de bed-rest. Estas campañas fueron llevadas a cabo en las instalaciones que tiene el Centro Aeroespacial Alemán (DLR) en Colonia.

Para cada uno de los sujetos se han analizado dos fases de interés: la primera fase, de control, en la que se sometió a los sujetos a una prueba de tilt y se registró el ECG; y la segunda fase, después de un largo periodo de HDBR, en la que se sometió a los sujetos a la misma prueba que en la primera fase y se registraron sus ECGs como parte de registros Holter de 12 derivaciones durante 24 horas.

Utilizando técnicas avanzadas de procesamiento de señales, se obtuvieron los valores del índice PRD para cada sujeto en cada una de las dos fases analizadas durante la realización de la prueba de tilt. A partir de la evaluación de los resultados obtenidos se analizó la validez del índice como indicador del tono simpático, así como su capacidad para representar los efectos inducidos por la microgravedad.

### 1.8. Estructura de la memoria

La memoria de este TFM se organiza de la siguiente manera:

- Capítulo 1. Introducción

Se describe el interés del proyecto así como los objetivos que se persiguen, los conceptos básicos que se utilizan a lo largo del trabajo y la estructura del presente documento.

- Capítulo 2. Materiales y Métodos

Se da una descripción detallada de la base de datos estudiada en este trabajo, que contiene registros de sujetos sometidos a pruebas HDBR para la simulación de microgravedad. Además, se explican los métodos utilizados para calcular el índice de repolarización dinámica periódica (PRD) y las adaptaciones que se han aplicado al método original.

- Capítulo 3. Resultados

Se presentan los resultados obtenidos tras el análisis de las señales de las dos fases estudiadas en este trabajo correspondientes a los tiempos anterior y posterior a la simulación en tierra de las condiciones de microgravedad. Se analizan así mismo los efectos debidos a la prueba de tilt en cada una de estas dos fases.

- Capítulo 4. Conclusiones y líneas futuras

En el último capítulo se exponen las conclusiones que se han extraído del desarrollo de este TFM y se proponen posibles líneas de investigación futuras que se pueden derivar de este.



# Capítulo 2. Materiales y Métodos

## 2.1. Población de estudio

Para este trabajo se cuenta con una base de datos de una campaña de larga duración (LTBR, *Long-Term Bed-Rest*) registrada por la ESA en los centros de los que dispone el DLR en Colonia (Alemania) [ESA15]. Esta campaña ha seguido el protocolo establecido por el Investigator Working Group (IWG) [IAA14] y comprende el seguimiento médico y una serie de experimentos a 24 sujetos durante 90 días en total. Los sujetos se encontraban en el rango de 21-42 años de edad, con una altura entre 170 y 190 cm, todos ellos no fumadores y sin antecedentes de fracturas óseas ni patologías cardíacas.

La campaña utilizada en este estudio se divide en tres fases:

- Fase de evaluación inicial: los 15 primeros días, correspondientes a los días previos al HDBR (representados como BCD-15,..., BCD-1), que son considerados como estado basal. Dos días antes del inicio de HDRB (BCD-2) se somete al sujeto a una prueba de tilt.
- Fase de bed-rest: los siguientes 60 días, en los que los sujetos se encuentran en una cama inclinada 6° respecto de la horizontal (denominados HDT1,..., HDT60).
- Fase de recuperación: los 15 últimos días de la campaña, correspondientes a los días posteriores al HDBR (representados como R+0,..., R+14). En el primer día de recuperación (R+0) se somete a los sujetos a una prueba de tilt (que marca el final del bed-rest y el comienzo de la fase de recuperación) y al día siguiente (R+1) a una prueba de VO<sub>2</sub>max (o de esfuerzo)<sup>2</sup>. En este estudio se considera la prueba de tilt para su posterior análisis.

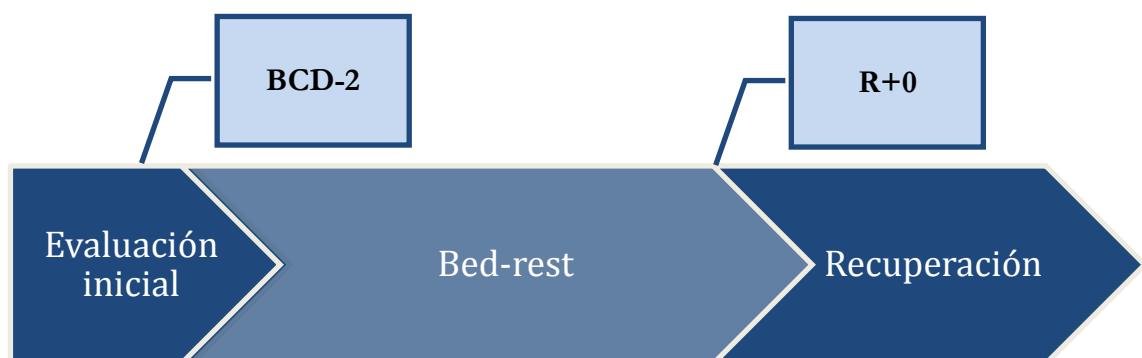


Figura 7. - Esquema de la adquisición de señales

De cada sujeto se dispone de los registros electrocardiográficos en diferentes momentos de la campaña. En este trabajo se han analizado aquellos ECGs que

<sup>2</sup> La prueba de esfuerzo VO<sub>2</sub>max consiste en medir el volumen máximo de oxígeno que un sujeto puede consumir durante una actividad aeróbica.

## Capítulo 2. Materiales y Métodos

corresponden a las pruebas de tilt, tanto previas al bed-rest como al inicio de la fase de recuperación. En la figura 7 se muestra un esquema temporal de la toma de las señales.

De los 24 sujetos que participaron en la campaña analizada en este trabajo hay dos de ellos de los que no se tiene su ECG para poder realizar el análisis. De los 22 restantes, hay 20 de los que se dispone de las señales tanto en la fase de control como en la de recuperación (denominadas PRE-HDBR y POST-HDBR, respectivamente), un sujeto con datos únicamente en la fase de evaluación inicial (PRE-HDBR) y otro sujeto con datos sólo en la fase de recuperación (POST-HDBR).

Como se ha explicado en el apartado 1.5.4 de esta memoria, se ha estudiado el efecto de realizar saltos como una contramedida que pueda contrarrestar los efectos inducidos por la microgravedad. Durante la adquisición de las señales por parte de la ESA, en la fase POST-HDBR se dividió aleatoriamente a los participantes en dos grupos: Control (CTRL, a los que no se les aplicó la contramedida) y de Saltos (SALT, a quienes se les aplicó la contramedida correspondiente).

Los sujetos están anonimizados y se identifican por letras mayúsculas consecutivas, según aparecen en la base de datos.

### 2.2. Detección de latidos

A partir de las señales electrocardiográficas obtenidas de los voluntarios que participaron en la campaña objeto de estudio se realiza un pre-procesado para la posterior medición de las distintas ondas características y la eliminación de artefactos.

En primer lugar se realiza una detección de los puntos fiduciales de las señales ECG. Para ello se utiliza un delineador basado en la transformada wavelet [Martínez04].

Como se ha explicado en la sección 1.4, el ECG está compuesto por diferentes ondas que se obtienen como resultado de la actividad eléctrica de las distintas regiones del corazón. Entre estas ondas se encuentra el complejo QRS, que se corresponde con la contracción ventricular, siendo este complejo el más prominente de entre todas las ondas del ECG [Rangayyan02]. Debido a sus características, el complejo QRS, y más concretamente la onda R de este complejo, se utiliza como elemento para la detección de latidos en electrocardiografía.

### 2.3. Eliminación de ruidos e interferencias

El pre-procesado que se describe a continuación permite la atenuación de los diferentes tipos de ruidos y artefactos que aparecen en las grabaciones de ECG [Sörnmo06]. En este trabajo el pre-procesado se ha realizado en tres pasos [Pueyo09]:

- Filtrado de la interferencia eléctrica. La red de distribución eléctrica genera un ruido que se encuentra a 50 Hz. Para cancelarlo se ha utilizado un filtro elimina-banda centrado en esa frecuencia.
- Filtrado muscular. De los potenciales de acción asociados a la actividad muscular se obtiene el electromiograma (EMG), que en el registro de ECG actúa como ruido. Mediante la utilización de un filtro de respuesta finita al impulso (FIR, por las siglas en inglés de *Finite Impulse Response*) a 40 Hz, de

orden 300, se evita que haya distorsión de fase y la banda de transición es muy pronunciada.

- Filtrado de la línea de base. Principalmente por la actividad respiratoria se produce una variación de baja frecuencia en la línea isoeléctrica o basal del ECG. Basándonos en estudios previos de la literatura [Royo98] se ha elegido la técnica de interpolación con splines cúbicos para la eliminación de la línea de base. Para ello se ha seleccionado un punto para cada latido, por donde se estima que pasa la línea de base. En este trabajo se ha tomado el punto que se encuentra 80 milisegundos antes del complejo QRS. Esta elección es habitual en el pre-procesado de la señal ECG [Bailón03].

En la figura 8 se muestran los pasos realizados para el pre-procesado de las señales ECG.



Figura 8. - Eliminación de ruido e interferencias de la señal ECG

## 2.4. Delineación de ondas del ECG

Para este trabajo, nos centraremos especialmente en la delineación de los complejos QRS y las ondas T que servirán para el cálculo del parámetro PRD.

Se ha realizado la delineación sobre las derivaciones V1-V6, II y III, que son linealmente independientes, mediante un algoritmo basado en el análisis de la transformada wavelet [Martínez04]. Posteriormente se han aplicado reglas de post-procesado comparando las distintas derivaciones, para tener como resultado una detección de QRS y de inicio y final de la onda T únicas para cada latido de una forma multi-derivacional.

Las reglas de post-procesado consisten en buscar, para cada inicio o final, la derivación con el inicio más temprano o el final más tardío, siempre que existan otras dos derivaciones cuyos inicios o finales se encuentren en un intervalo dado respecto al seleccionado (12 ms en el caso de la onda T). Si no se cumple esta condición, se descarta la derivación y se busca la siguiente con la marca más temprana o tardía (según si se busca un inicio o un final).

Sabiendo que es especialmente problemática la determinación del inicio de la onda T [Martínez04, Almeida09], cuando este no ha podido determinarse mediante el algoritmo descrito, se propone en este trabajo otro procedimiento que será descrito en la sección 2.6.

Para llevar a cabo el proceso de detección y delineación se ha utilizado la herramienta informática BioSigBrowser desarrollada por el grupo Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation (BSICoS) de la Universidad de Zaragoza [Bolea09].

## 2.5. Repolarización dinámica periódica, PRD

El índice Repolarización Dinámica Periódica (PRD) permite evaluar la modulación de la repolarización ventricular por parte del sistema nervioso simpático, utilizando para ello la evaluación del rangopectral de baja frecuencia ( $\leq 0.1$  Hz) [Rizas14].

A continuación se explica el procedimiento llevado a cabo para el cálculo del índice PRD.

1. Obtención de las derivaciones ortogonales (X, Y, Z)

Según se ha indicado en la sección 1.4, el método habitual para la adquisición de las señales electrocardiográficas es por medio de 10 electrodos, consiguiendo 12 derivaciones.

Las 12 derivaciones pueden reducirse a 3 derivaciones ortogonales (o de Frank) utilizando la matriz inversa de Dower,  $M_D$  [Edenbrandt88]:

$$M_D = \begin{bmatrix} -.172 & -.074 & .122 & .231 & .239 & .194 & .156 & -.010 \\ .057 & -.019 & -.106 & -.022 & .041 & .048 & -.227 & .887 \\ -.229 & -.310 & -.246 & -.063 & .055 & .108 & .022 & .102 \end{bmatrix}$$

La expresión que relaciona un ECG de 12 derivaciones,  $ECG_{12}$ , con las 3 derivaciones ortogonales,  $ECG_3$ , es:

$$ECG_3 = M_D \cdot ECG_{12}$$

2. Identificación de las ondas T.

Como se ha indicado en la sección anterior (2.4) mediante la delineación del ECG se tiene la información temporal del inicio y el final de la onda T.

En la figura 9 muestran la delineación de las ondas que forman cada latido, indicando el inicio y final de la onda T, en las tres derivaciones ortogonales.

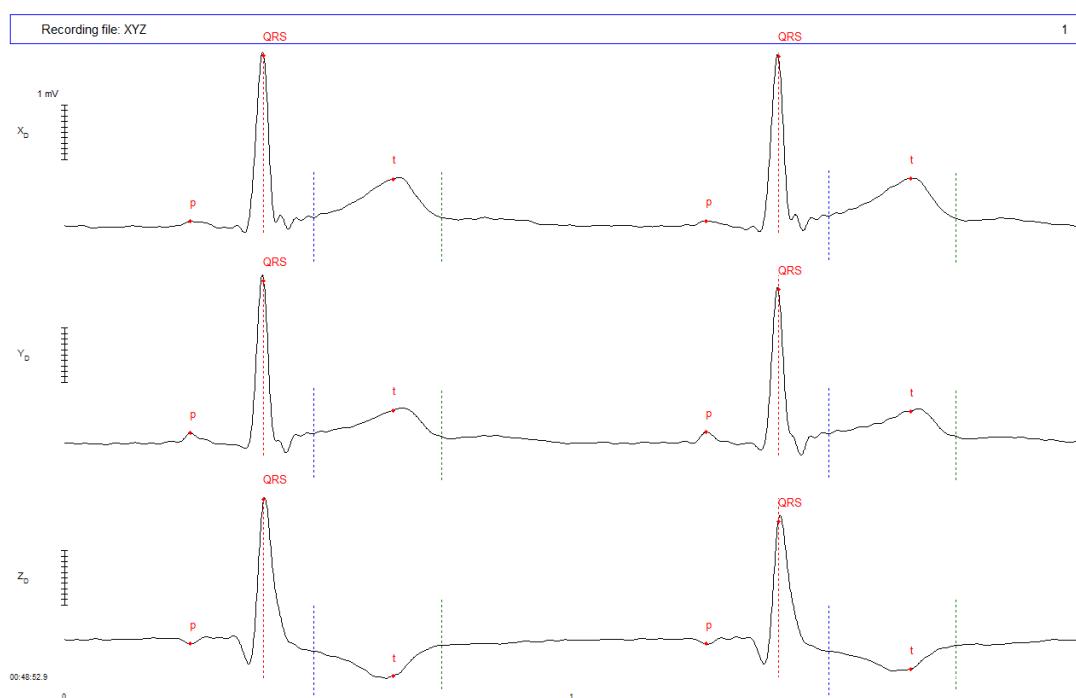


Figura 9. - Delineación del inicio y final de la onda T en dos latidos de un ECG de tres derivaciones ortogonales

3. Transformación de coordenadas cartesianas (X, Y, Z) a coordenadas esféricicas (amplitud, acimut, elevación).

Teniendo la información espacio-temporal de la onda T, realizamos la transformación de coordenadas cartesianas a coordenadas esféricas para cada punto componente de la onda.

Esta transformación se realiza mediante las siguientes igualdades [Polyanin07]:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

$$\theta = \arctan\left(\frac{\sqrt{x^2 + y^2}}{z}\right)$$

$$\varphi = \arctan\left(\frac{y}{x}\right)$$

Siendo  $r$  la amplitud;  $\theta$  la elevación y  $\varphi$  el acimut.

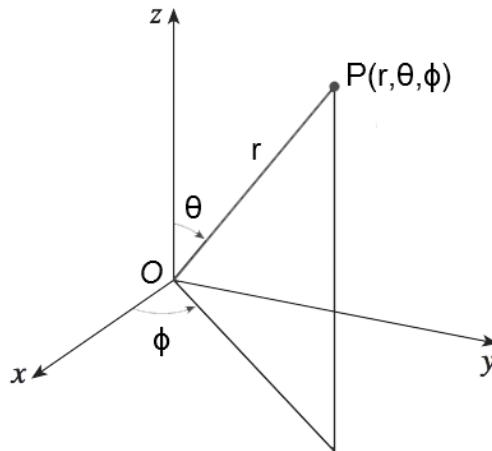


Figura 10. - Coordenadas esféricas

4. Cálculo del acimut medio ponderado y elevación media ponderada.

Para determinar la repolarización media ponderada, hay que calcular los ángulos acimut medio ponderado (WAA, de las siglas en inglés *weight-averaged azimuth*) y elevación media ponderada (WAE, de las siglas en inglés *weight-averaged elevation*). La definición de ambos ángulos es [Rizas14]:

$$WAA = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (r_t \cdot \varphi_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} r_t}$$

$$WAE = \frac{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} (r_t \cdot \theta_t)}{\sum_{t=T_{start}}^{T_{end}} r_t}$$

Siendo  $T_{start}$  y  $T_{end}$  los instantes temporales en los que empieza y finaliza la onda T.

En la figura 11 se muestra la amplitud, elevación y acimut de una onda T.

## Capítulo 2. Materiales y Métodos

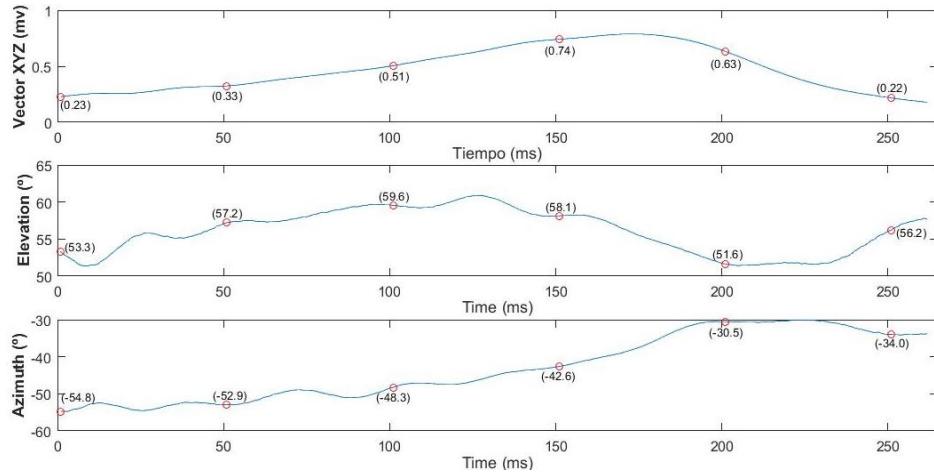


Figura 11. - Amplitud, elevación y acimut de una onda T

Utilizando los puntos que se muestran en la figura anterior se realiza el cálculo de ambos ángulos, WAE y WAA:

$$\begin{aligned} WAE &= \\ &= \frac{(53.3 \cdot 0.23) + (57.2 \cdot 0.33) + (59.6 \cdot 0.51) + (58.1 \cdot 0.74) + (51.6 \cdot 0.63) + (56.2 \cdot 0.22)}{(0.23 + 0.33 + 0.51 + 0.74 + 0.63 + 0.22)} \\ &= 56.16^\circ \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} WAA &= \\ &= \frac{(-54.8 \cdot 0.23) + (-52.9 \cdot 0.33) + (-48.3 \cdot 0.51) + (-42.6 \cdot 0.74) + (-30.5 \cdot 0.63) + (-34.0 \cdot 0.22)}{(0.23 + 0.33 + 0.51 + 0.74 + 0.63 + 0.22)} \\ &= -42.45^\circ \end{aligned}$$

### 5. Cálculo del ángulo dT°.

El ángulo dT° se define como el ángulo entre dos ondas T consecutivas y se calcula a partir de los ángulos definidos en el paso anterior:

$$\begin{aligned} dT^\circ &= \arccos[\sin(WAE_1) \times \cos(WAA_1) \times \sin(WAE_2) \times \cos(WAA_2) \\ &\quad + \cos(WAE_1) \times \cos(WAE_2) \\ &\quad + \sin(WAE_1) \times \sin(WAA_1) \times \sin(WAE_2) \times \sin(WAA_2)] \end{aligned}$$

siendo los subíndices 1 y 2 los valores para dos latidos consecutivos (1 y 2).

El ángulo dT° así definido se considera una estimación del grado instantáneo de inestabilidad en la repolarización.

En la figura 12 se muestra la evolución del ángulo dT° para un registro de 5 minutos.

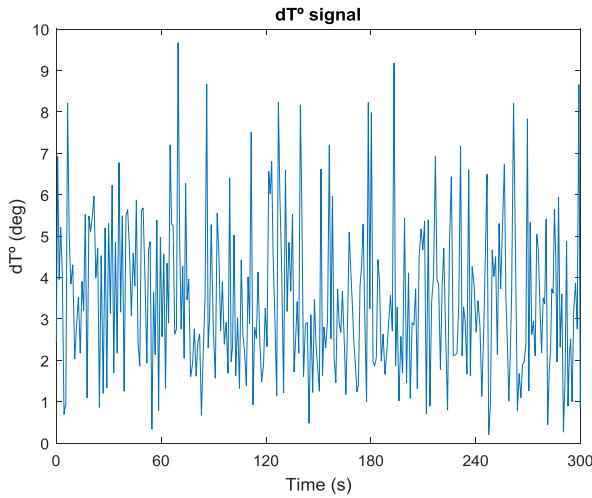


Figura 12. - Serie dT° a lo largo de 5 minutos

6. La serie de ángulos entre ondas T, dT°, se interpola y filtra.

Se realiza una interpolación lineal de la señal dT° con 2 Hz como frecuencia de muestreo y posteriormente se aplica un filtro de media móvil sobre 30 muestras para eliminar artefactos presentes en la serie dT° interpolada.

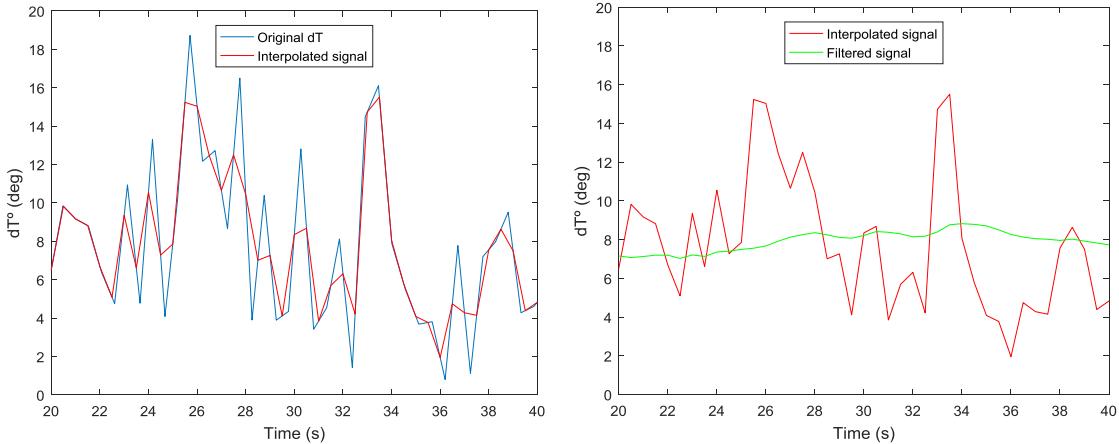


Figura 13. - Procesado realizado sobre la señal dT°. A la izquierda se muestra el resultado obtenido tras la interpolación. A la derecha, la señal interpolada y filtrada.

En la figura 13 se ilustran las operaciones que se realizan sobre la señal dT° mencionadas.

7. Cuantificar la distribución frecuencia de dT°.

Utilizando la transformada wavelet continua y tomando como wavelet prototipo una onda gaussiana de orden 4 (*gaus4*), se obtienen los coeficientes para cada escala en cada instante temporal. A partir de ellos se calcula el coeficiente medio para cada escala [Rizas14].

Los coeficientes de la transformada wavelet se obtienen a partir de

$$c_{a,b} = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi^*(\frac{t-b}{a}) dt$$

donde \* denota la función conjugada de la wavelet prototipo,  $a$  es la escala utilizada y  $b$  corresponde al instante temporal.

## Capítulo 2. Materiales y Métodos

El coeficiente medio para la escala  $a$  se calcula como

$$c_a = \frac{\sum_i^N c_{a,i}}{N}$$

donde  $N$  es el número de coeficientes para la escala  $a$ .

### 8. Cálculo de pseudofrecuencias

Finalmente, se calculan las pseudofrecuencias asociadas a cada escala mediante el algoritmo descrito en [Abry97]:

$$F_a = \frac{F_c}{a \cdot \Delta}$$

donde  $a$  es la escala,  $\Delta$  es el periodo de muestreo,  $F_c$  es la frecuencia central de la wavelet utilizada (en Hz) y  $F_a$  es la pseudofrecuencia asociada a la escala  $a$  (en Hz). En la figura 14 se puede visualizar la frecuencia central correspondiente a la wavelet utilizada, *gaus4*.

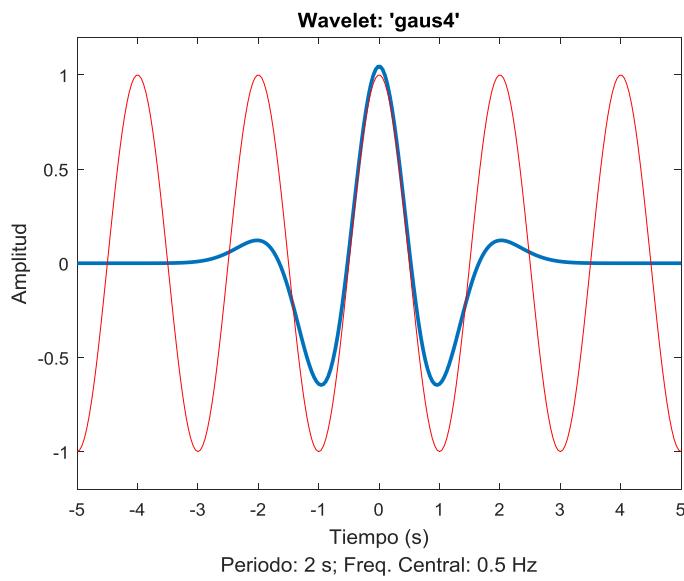


Figura 14. - Frecuencia central de la wavelet 'gaus4'

### 9. Obtención del índice PRD

El índice PRD se define como el valor medio del espectro estimado mediante la transformada wavelet en el rango de frecuencias entre 0.025 y 0.1 Hz [Rizas14].

En la figura 15 se representa el valor de PRD obtenido a partir de los coeficientes que se encuentran en la región sombreada.

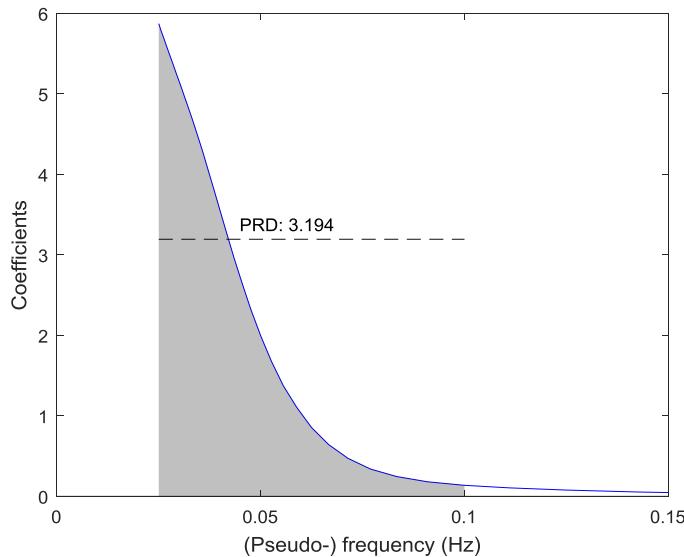


Figura 15. - Obtención del PRD a partir de los coeficientes medios y el valor de las pseudofrecuencias

## 2.6. Adaptaciones del cálculo de PRD

Sobre el procedimiento para el cálculo del índice PRD descrito a lo largo de la sección anterior (2.5) se han incluido algunas adaptaciones. A continuación se explican y se justifican las incorporaciones añadidas.

- Estimación de inicios de onda T no detectados.

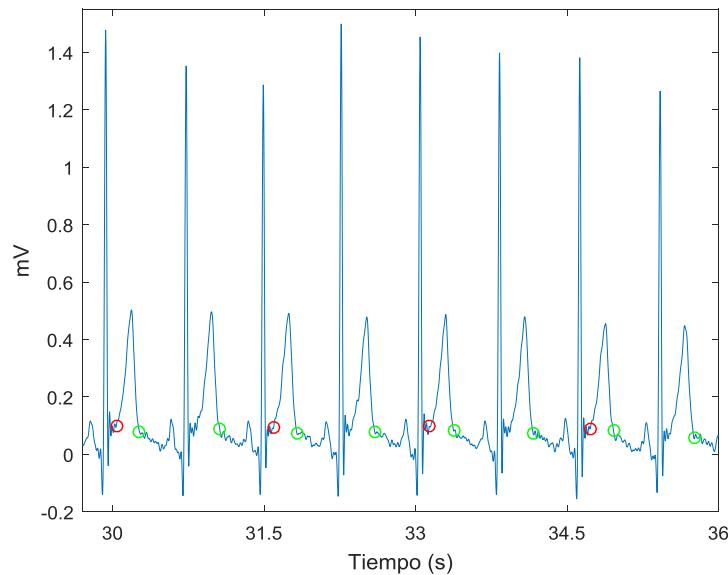


Figura 16. - Señal con algunos inicios de ondas T (en rojo) y finales de onda T (en verde). Puede observarse que algunos latidos no presentan inicio de onda T por no haber podido ser delineados.

Tras la delineación de la onda T (sección 2.4.) existen algunos latidos en los que no se ha podido determinar el inicio de la onda T ( $T_{on}$ ), como es el caso que se presenta en la figura 16. En estos casos no es posible realizar el cálculo de

## Capítulo 2. Materiales y Métodos

WAA y de WAE y, por tanto, no se puede calcular el ángulo entre ondas T consecutivas.

Para solventar esta situación, con cada latido que no tenga definido  $T_{on}$  se elige una ventana de 30 latidos alrededor de él y se calcula el tiempo que transcurre desde el punto fiducial del complejo QRS hasta el  $T_{on}$  de los latidos donde sí están definidos ambos puntos.

Se establece que el  $T_{on}$  del latido no definido corresponde al instante temporal que se obtendría a partir del punto fiducial del QRS calculando la mediana de las distancias del resto de latidos. En la figura 17 se muestra un fragmento de señal con algunos  $T_{on}$  calculados mediante este procedimiento.

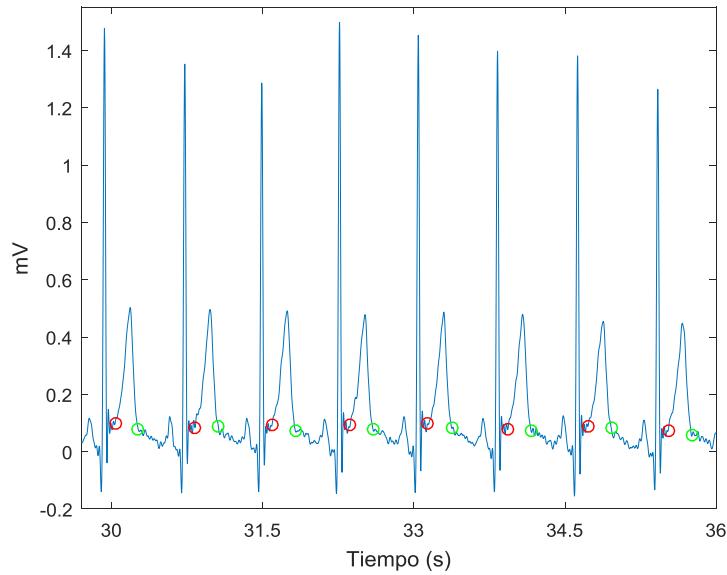


Figura 17. - Señal a la que se le han incluido inicios de ondas T (en rojo) según el cálculo realizado considerando los valores de los latidos próximos

- Redimensionado de las ventanas.

Debido a cambios en el ritmo cardiaco, la duración de cada par de ondas T consecutivas cambia por razones fisiológicas. Así mismo puede haber cambios entre las dos duraciones debidos a errores en la delineación.

Para reducir la variabilidad existente, se ha elegido  $T_{on}$  y  $T_{off}$  para cada par de ondas T de tal manera que la duración de ambas sea igual.

Los criterios que se han seguido para la elección del inicio y final de la ventana de análisis de la onda T son:

- Para  $T_{on}$  se ha comparado el tiempo que transcurría entre el punto fiducial del complejo QRS y el  $T_{on}$  correspondiente. El valor usado como inicio es el que corresponde al de mayor duración temporal de entre los dos latidos consecutivos estudiados.
- Para  $T_{off}$  se ha comparado el tiempo que transcurría entre el punto fiducial del complejo QRS y el  $T_{off}$  correspondiente. El valor usado como final es el que corresponde al de menor valor de entre los dos latidos consecutivos estudiados.

$$T_{i1} = T_{on1} - T_{QRS1} \quad ; \quad T_{f1} = T_{off1} - T_{QRS1}$$

$$T_{i2} = T_{on2} - T_{QRS2} \quad ; \quad T_{f2} = T_{off2} - T_{QRS2}$$

$$T_i = \min(T_{i1}, T_{i2})$$

$$T_f = \min(T_{f1}, T_{f2})$$

En la figura 18 se muestran dos latidos consecutivos donde se han marcado las distancias de  $T_{on}$  y  $T_{off}$  al complejo QRS.

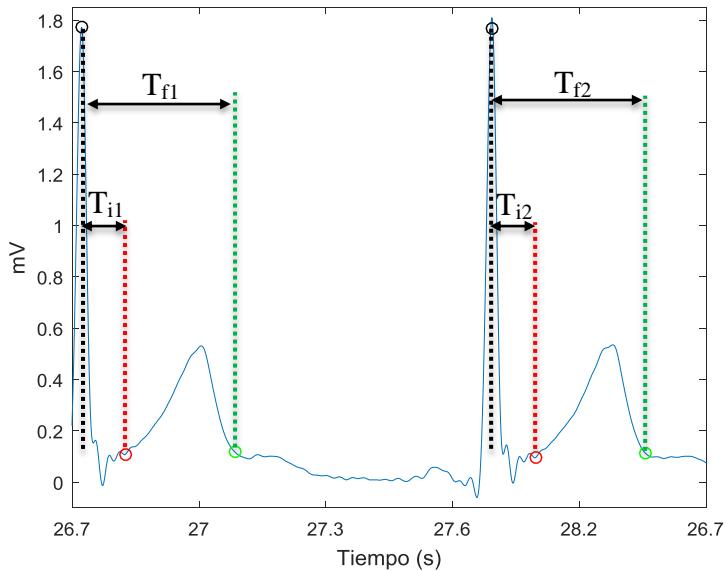


Figura 18. - Puntos característicos de la onda T y el complejo QRS en el eje X. En negro se ha representado la posición del QRS, en rojo,  $T_{on}$  y en verde,  $T_{off}$ .

- Filtro de mediana.

Para reducir los cambios bruscos que se presentan en la señal  $dT^\circ$  se ha añadido un filtro de mediana de orden 10. En la figura 19 se ha representado un segmento de la serie de ángulos,  $dT^\circ$ , original y después de haber aplicado el filtro de mediana.

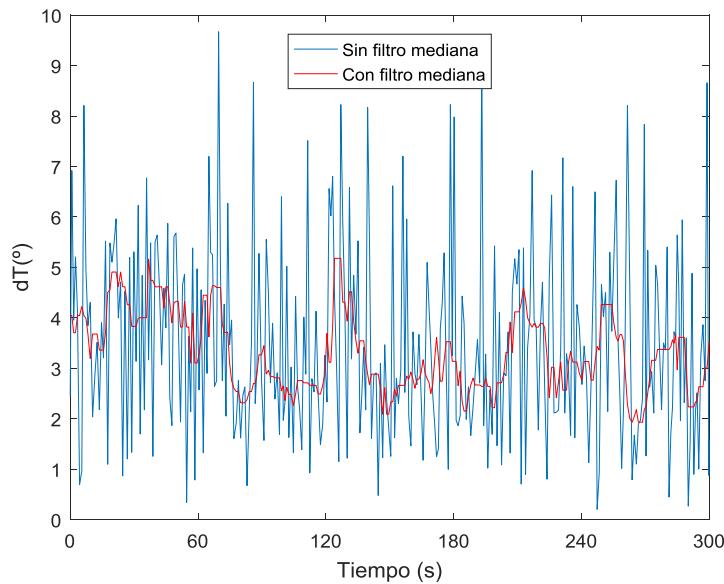


Figura 19. - Señal  $dT^\circ$  sin filtro de mediana y con filtro

## 2.7. Estudio del efecto del número de latidos no delineados

Como una adaptación adicional, debido a la posibilidad de que haya complejos QRS sin ondas T delineadas, y para comprobar los efectos que pudieran presentarse, se ha realizado un análisis estadístico de la variación del índice PRD ante una disminución del número de ondas T delineadas.

En los casos en los que no había onda T delineadas, los ángulos que corresponderían a la comparación con las ondas T anteriores y posteriores no quedan definidos. En esos caso, los valores del ángulo  $dT^\circ$  vienen determinados mediante la interpolación.

Para evaluar el efecto de la interpolación cuando existen latidos no delineados, inicialmente se ha tomado un segmento de ECG con todas las ondas T bien definidas (esto es, con marcas de  $T_{on}$  y  $T_{off}$ ) y se ha simulado la eliminación de un número variable de ondas T de forma aleatoria. En el diagrama de cajas de la figura 20 se muestra la diferencia del valor del índice PRD calculado en cada caso con respecto a la situación inicial donde todos los latidos presentaban marcas de delineación. Para esta evaluación el segmento considerado inicialmente se tomó de la zona anterior a la prueba de tilt (zona de reposo) en fase PRE-HDBR del sujeto A de este estudio.

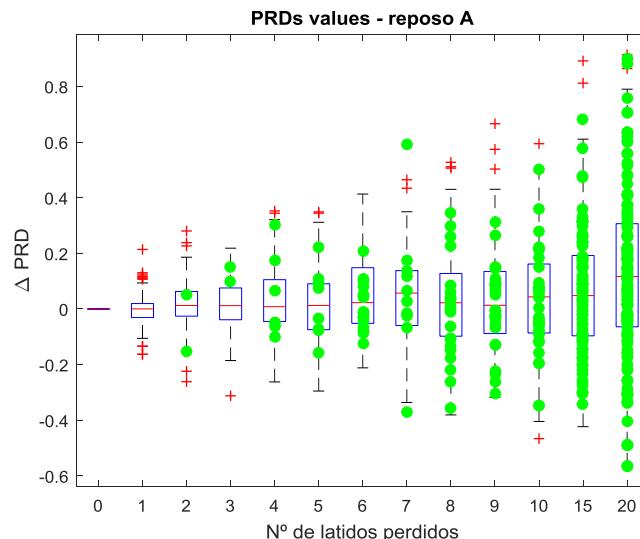


Figura 20. - Diagrama de cajas con las diferencias en los valores de PRD cuando existe un número de latidos perdidos frente a la situación en la que todos los latidos presentan marcas de delineación. Los puntos verdes de la gráfica corresponden a casos en que se han eliminados dos latidos consecutivos

Los diagramas de cajas obtenidos para todos los sujetos, tanto en la fase de pre-microgravedad (PRE-HDBR) como en post-microgravedad (POST-HDBR) se pueden encontrar en el apéndice C.

Para evaluar el efecto que tiene el número de ondas T delineadas en el conjunto de los sujetos se ha repetido el proceso anterior con todos ellos. Los resultados pueden observarse en el diagrama siguiente (figura 21) y en la tabla 1.

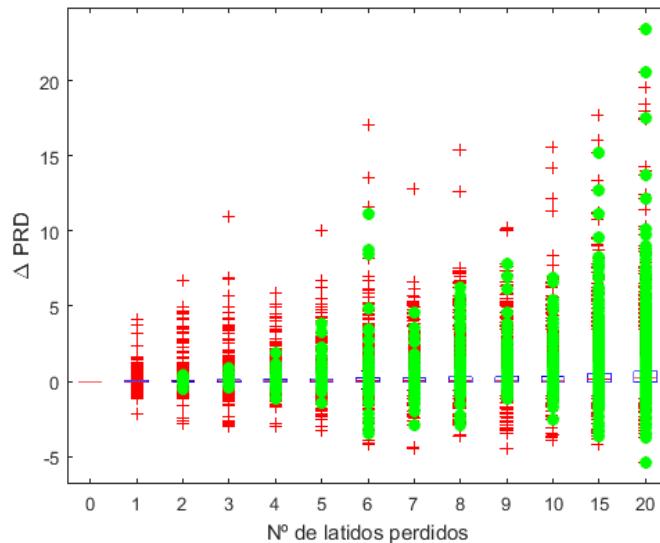


Figura 21. - Diagrama de cajas con las variaciones de PRD en todos los sujetos en PRE-HDBR (los puntos verdes corresponden a los casos donde se han eliminado dos o más latidos consecutivos)

A la vista de los diagramas de cajas obtenidos para cada uno de los sujetos y del diagrama global de todos los sujetos, así como del resumen de esta última información recogido en la tabla 1, se decide que aquellos segmentos que tengan hasta un máximo de 5 latidos (ondas T) sin delinear se pueden incluir en el análisis del presente trabajo.

Nº Latidos perdidos	$\Delta PRD$	$\sigma$
0	0	0
1	0.0021	0.2238
2	0.011	0.3757
3	0.018	0.4761
4	0.0303	0.4269
5	0.0385	0.5389
6	0.0591	0.8161
7	0.0604	0.6315
8	0.0689	0.8031
9	0.0807	0.7892
10	0.0879	0.8738
15	0.1482	1.1879
20	0.2036	1.4777

Tabla 1. Variaciones de PRD según los latidos perdidos para todos los sujetos en PRE-HDBR

## 2.8. Análisis de la señal ECG durante la prueba de tilt

A partir de la información disponible sobre los instantes temporales en los que se realizan las pruebas de tilt, los registros disponibles para este estudio se dividieron en varias zonas de análisis. La división se realiza según la evolución del intervalo RR a lo largo del tiempo. Las zonas que se distinguen son:

## Capítulo 2. Materiales y Métodos

- Pre-tilt o reposo. Correspondiente al periodo previo al tilt. Es la zona que se utiliza como medida con la que comparar el resto de valores en cada sujeto.
- Zona de transición entre el pre-tilt y el tilt. Es la zona en la que la camilla basculante está en movimiento. Esta zona no estacionaria se descarta del análisis.
- Inicio de tilt. Una vez que se ha superado la zona de transición, se analiza el inicio del tilt, donde se considera ya que existe una estimulación del sistema nervioso simpático como respuesta al cambio de posición corporal del sujeto.
- Final del tilt. La mayoría de los sujetos soportaban durante periodos de tiempos relativamente amplios la prueba de tilt, por lo que se alcanzaba un régimen permanente. Esto permitía otra medición en la parte final de la prueba, correspondiente al LBNP, descrito en la sección 1.6.
- Zona de transición entre el tilt y el post-tilt. Después del periodo en el que el sujeto está en posición de tilt y hasta que vuelven a la posición de equilibrio (en bed-rest), existe otra zona de transición similar a la comentada anteriormente donde la camilla basculante vuelve a estar en movimiento. Esta zona tampoco se analiza.
- Post-tilt. Finalmente, cuando el sujeto ha vuelto a su posición inicial, tenemos la última de las zonas de interés.

En la figura 22 se muestran los cambios de RR en un sujeto durante la realización de la prueba de tilt, en la que se señalan las zonas mencionadas anteriormente.

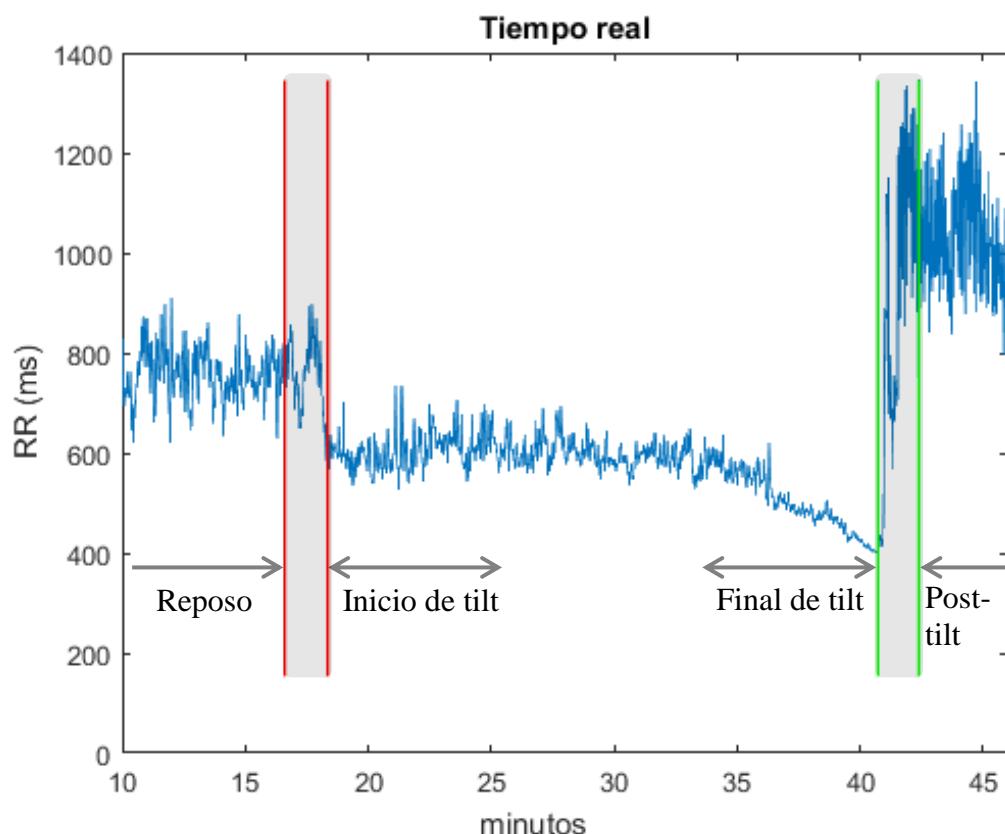


Figura 22. - Zonas de análisis (las partes sombreadas corresponden a zonas de transición)

Una vez diferenciadas las zonas que se incluirán en el análisis del presente estudio, se toman segmentos de 5 minutos de duración de cada zona para su análisis y posterior comparación.

Además, como de la zona inicial o pretilt se dispone de más tiempo de registro, se han tomado 2 segmentos adicionales sin solapamiento entre ellos, siempre que esto fuera posible, con el objetivo de tener medidas de referencia más fiables del valor de PRD en reposo.

## 2.9. Análisis estadístico

Para evaluar la validez de los resultados obtenidos en este trabajo se ha utilizado los test de Wilcoxon: la prueba de los rangos con signos, en los casos es lo que se apliquen a poblaciones relacionadas; y la prueba de suma de rangos, para los casos en los que las poblaciones sean despareadas (control vs contramedida). Ambos para la comparación de las zonas estudiadas (reposo, tilt y final de tilt). En todos los casos se rechaza la hipótesis nula si el p-valor es menor de 0.001.

Los resultados que se obtienen para el índice PRD son variables continuas por lo que se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (IQR).



# Capítulo 3. Resultados

## 3.1. PRD como reflejo de las variaciones periódicas en la repolarización ventricular

Como se ha explicado en la sección 2.5, el índice PRD representa la variación de baja frecuencia que existe entre las ondas T de un ECG. A su vez, la onda T es la representación de la repolarización ventricular correspondiente a cada latido.

En la figura 23 se representa la evolución de los ángulos,  $dT^\circ$ , entre pares de ondas T consecutivas para dos registros distintos y los correspondiente espectros de frecuencia para frecuencias menores a 0.15 Hz. El primer registro corresponde a una señal  $dT^\circ$  con pequeña amplitud del espectro en las componentes de baja frecuencia. Por el contrario, el segundo registro corresponde a un sujeto con una mayor amplitud del espectro en las componentes de baja frecuencia.

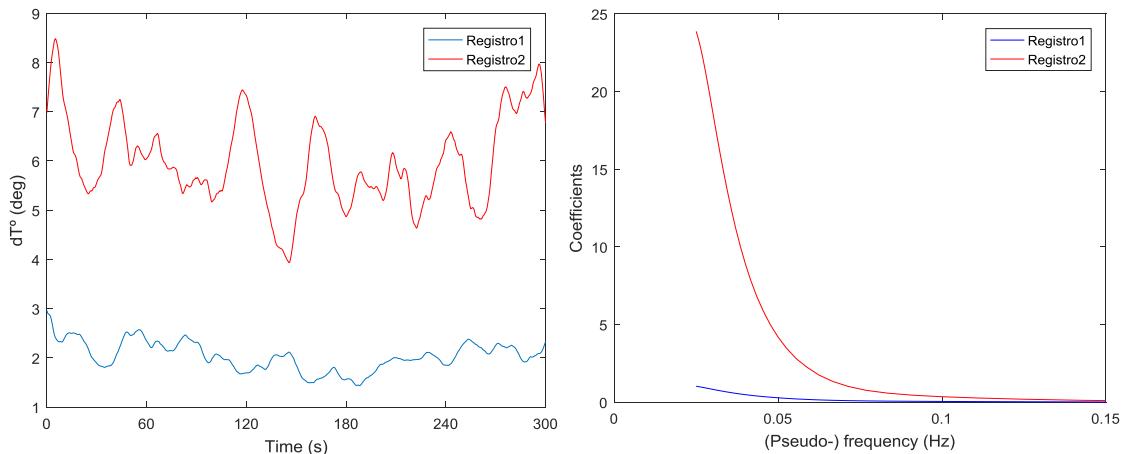


Figura 23. - Evolución temporal de la serie  $dT^\circ$  y espectro frecuencial correspondiente para dos registros con muy distintos espectros en la zona de bajas frecuencias

El índice PRD, que evalúa el valor medio del espectro en el rango de frecuencias entre X y 0.1 Hz permitirá distinguir entre ambos registros.

## 3.2. Efecto de la prueba de tilt sobre el PRD

Aplicando los métodos descritos en el capítulo anterior para cada una de las zonas descritas en la sección 2.8 (reposo, inicio de tilt y final de tilt) se obtienen los valores de PRD correspondientes y es posible evaluar el efecto que produce la estimulación del sistema simpático inducida por la prueba de tilt en el espectro de baja frecuencia.

En esta sección se muestran los cambios que se producen en el PRD en los sujetos durante la prueba de tilt tanto en la fase de PRE-HDBR como en POST-HDBR.

### Capítulo 3. Resultados

En la figura 24 se muestran los valores de PRD correspondientes al sujeto G del estudio durante la fase de pre-microgravidad (PRE-HDBR). En ella se observa que en la zona de inicio de tilt el valor de PRD es mucho mayor que en el *reposo* y en el *fin* de tilt, lo que podría explicarse por la activación simpática inducida por el tilt y la modulación que esta ejerce sobre las componentes de baja frecuencia de la repolarización ventricular. Nótese que en la zona de reposo se disponía de más de un segmento de 5 minutos para el análisis, por lo que se muestran la media y el error estándar de la media entre los distintos segmentos analizados.

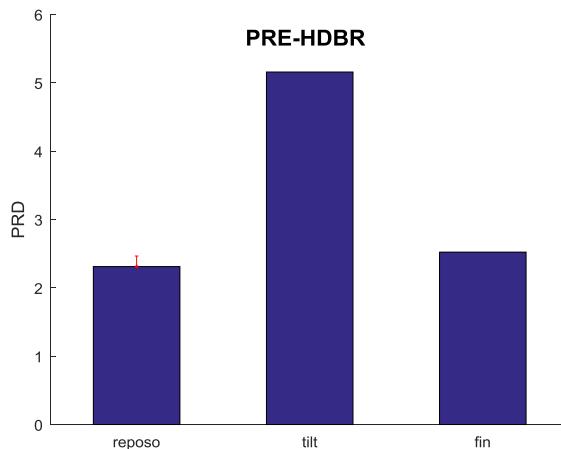


Figura 24. - Comparación entre los valores de PRD para distintas zonas (reposo, inicio de tilt y fin de tilt) en PRE-HDBR para el sujeto G del estudio.

Las gráficas de barras individuales para cada uno de los sujetos de este estudio se pueden encontrar en el apéndice D.

Los resultados para el conjunto de sujetos se ilustran en la figura 25, donde se muestran los cambios producidos por la prueba de tilt en la fase anterior al bed-rest (PRE-HDBR).

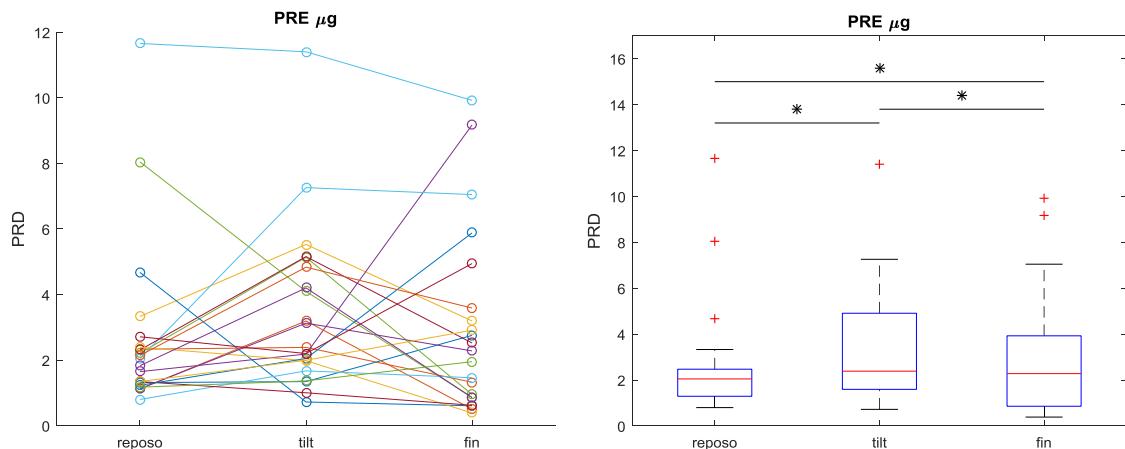


Figura 25. - Cambio de PRD entre distintas zonas en PRE-HDBR para todos los sujetos. A la izquierda una representación de los cambios medidos para cada uno de los sujetos. A la derecha un gráfico de cajas con los valores globales para los distintos sujetos en cada una de las zonas (reposo vs tilt,  $p < 0.001$ ; reposo vs fin;  $p < 0.001$ , fin vs tilt,  $p < 0.001$ ).

En la gráfica de la izquierda de la figura 25 se observa que, aunque hay varios sujetos en los que el valor de PRD disminuye ligeramente en la zona de tilt, en la mayoría de los casos el comportamiento es similar al descrito para el sujeto G mostrado en la figura

26. En la gráfica de la derecha se han agrupado todos los sujetos y el incremento en el valor de PRD por efecto de la prueba de tilt se hace más evidente.

Este mismo efecto, tanto para sujetos individuales como para el conjunto de sujetos, se observa también al evaluar la fase de POST-HDBR. Esto se ilustra en la figura 26 para el sujeto G y para todos los sujetos de forma global en la figura 27.

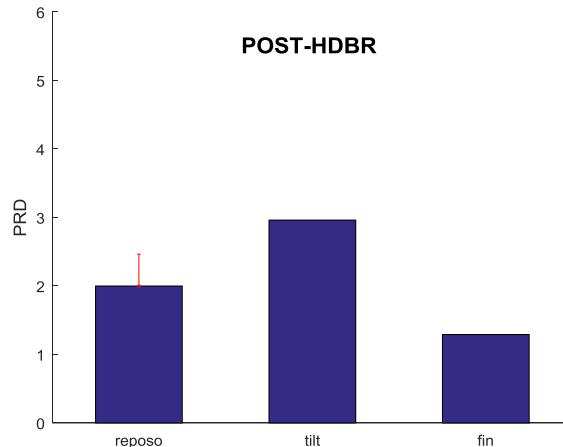


Figura 26. - Comparación entre los valores de PRD para distintas zonas (reposo, inicio de tilt y fin de tilt) en POST-HDBR para el sujeto G del estudio.

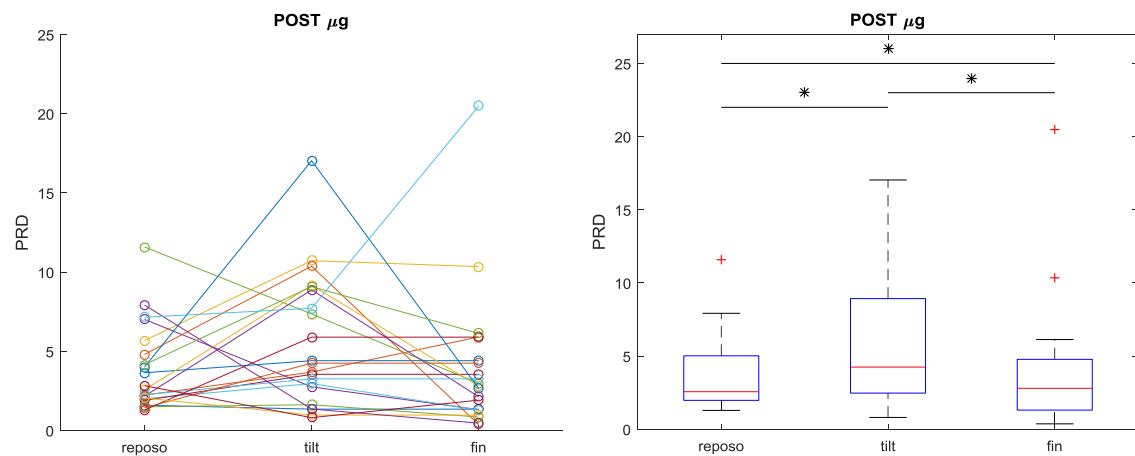


Figura 27. - Cambio de PRD entre distintas zonas en POST-HDBR para todos los sujetos.

A la izquierda una representación de los cambios medidos para cada uno de los sujetos. A la derecha un gráfico de cajas con los valores globales para los distintos sujetos en cada una de las zonas (reposo vs tilt,  $p < 0.001$ ; reposo vs fin,  $p < 0.001$ , fin vs tilt,  $p < 0.001$ ).

El resto de gráficos de barras de los sujetos en fase POST-HDBR se encuentran en el apéndice D.

Según se ha explicado en la sección 1.6, el sistema nervioso simpático se activa cuando se somete al sujeto a una prueba de tilt. Esto provoca que haya un descenso de la frecuencia cardíaca [Benditt96, Zygmunt10]. El índice utilizado en este trabajo, PRD, presenta un mayor valor en instantes inmediatamente posteriores a la prueba de tilt. Los resultados concuerdan con la hipótesis de que el PRD es un índice que puede utilizarse para evaluar la modulación de las componentes de baja frecuencia de la repolarización ventricular por parte de la rama simpática del sistema nervioso autónomo [Rizas14].

### 3.3. Efecto de la microgravedad sobre el PRD

En esta sección se muestran los resultados para cada una de las zonas (reposo, inicio y final de tilt) de forma independiente comparando entre las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR. De este modo se consigue evaluar el efecto que tiene el periodo de microgravedad (HDBR) en las distintas zonas de análisis.

- Registros de la zona de reposo (PRE vs POST)

La primera zona corresponde a instantes anteriores a la prueba de tilt (reposo). En la figura 28 puede observarse cómo el índice PRD en el sujeto C es notablemente mayor en la fase POST-HDBR que en la fase PRE-HDBR.

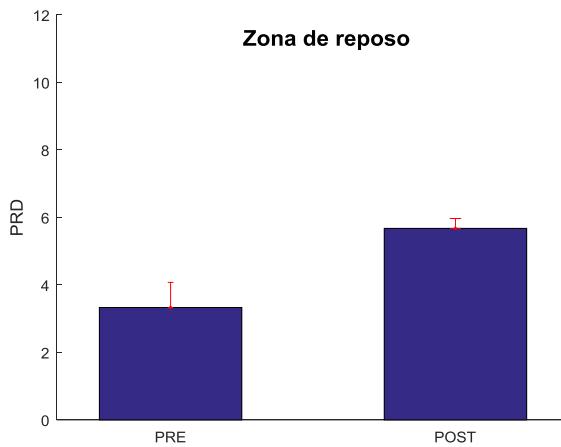


Figura 28. - Comparación entre los valores de PRD en la zona de reposo entre PRE-HDBR y POST-HDBR para el sujeto C del estudio.

Para comprobar el comportamiento global en todos los sujetos analizados en la zona de reposo se han representado los valores correspondientes en la figura 29, tanto en forma de puntos para los sujetos de forma individual como en forma compacta en un gráfico de cajas cuando todos los sujetos se analizan globalmente. Aunque se pueden hallar algunos sujetos en los que el índice PRD no muestra un aumento por efecto de la microgravedad, en la mayoría de ellos el valor de PRD experimenta un incremento considerable al pasar de PRE-HDBR a POST-HDBR.

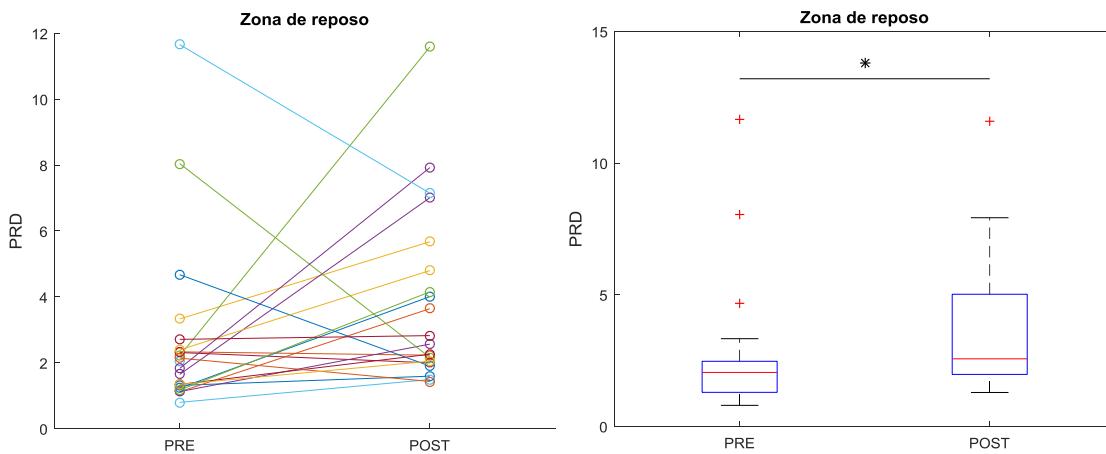


Figura 29. - Cambio de PRD en la zona de reposo entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos. En la gráfica de la izquierda se muestra una representación de los cambios

medidos para cada uno de los sujetos. A la derecha se muestra un gráfico de cajas con los valores globales para los distintos sujetos (PRE vs POST,  $p < 0.001$ ).

- Registros inicio de tilt (PRE vs POST)

La siguiente zona a analizar corresponde al inicio de tilt. Para el sujeto C se observa que en la fase de POST-HDBR el valor de PRD aumenta en los instantes posteriores a la prueba de tilt respecto a la fase de PRE-HDBR (figura 30).

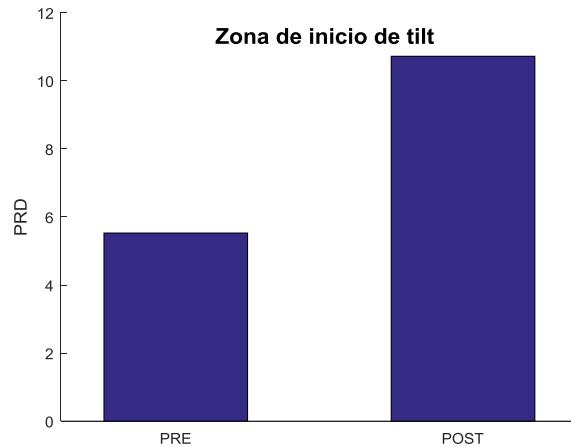


Figura 30. - Cambio de PRD en la zona de inicio de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR para el sujeto C

Si visualizamos los resultados para el conjunto de sujetos (figura 31) se verifica el mismo comportamiento que para el sujeto mostrado en la figura 30. Esto es, el PRD en la zona inicial de tilt es mayor cuando se realiza la prueba en la fase de POST-HDBR que en la fase PRE-HDBR.

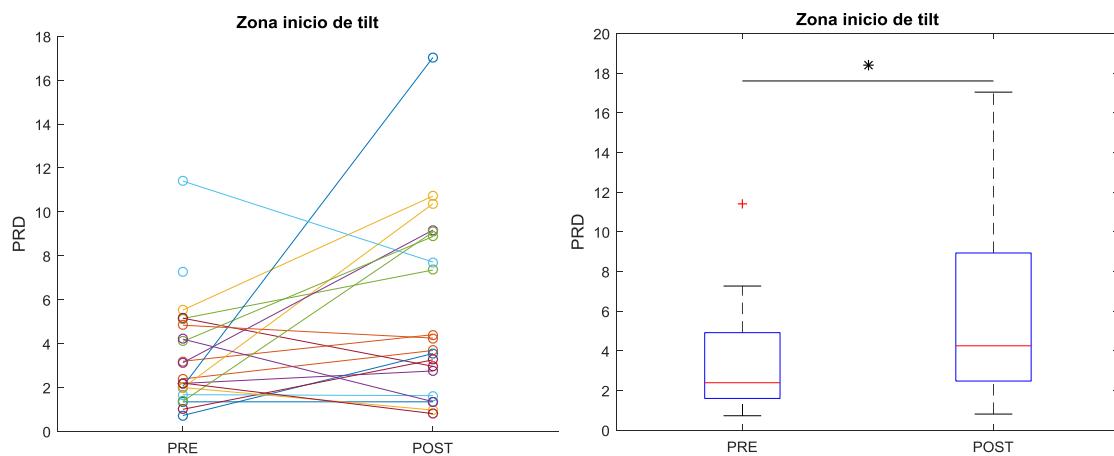


Figura 31. - Cambio de PRD en la zona de inicio de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos. En la gráfica de la izquierda se tienen todos los sujetos individualmente, mientras que en la derecha se encuentran agrupados en cajas (PRE vs POST,  $p < 0.001$ ).

- Registros final de tilt (PRE vs POST)

Al finalizar la prueba de tilt, también se observa un aumento del valor de PRD en la fase de POST-HDBR, como es el caso del sujeto C, mostrado en la figura 32.

Del mismo modo que se ha realizado con el análisis de las zonas de reposo e inicio de tilt, para esta zona se representan los valores de PRD para todos los sujetos. En la figura

### Capítulo 3. Resultados

33 se muestra de manera individual para cada sujeto y colectivamente en forma de gráfico de cajas.

En el apéndice D se pueden encontrar los gráficos de barras correspondientes a todos los sujetos analizados a partir de los cuales se obtienen las gráficas PRE vs POST según la zona de interés.

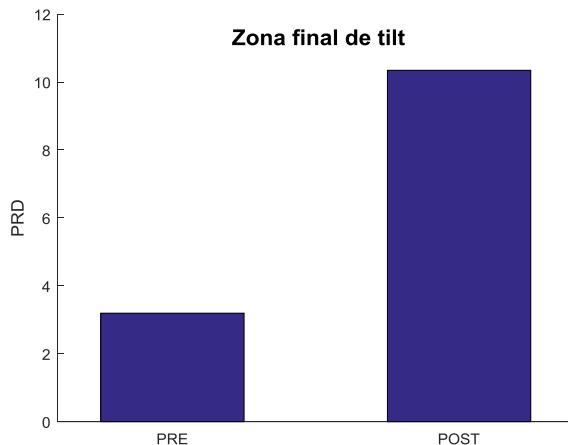


Figura 32. - Cambio de PRD en la zona final de la prueba de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR en el sujeto C.

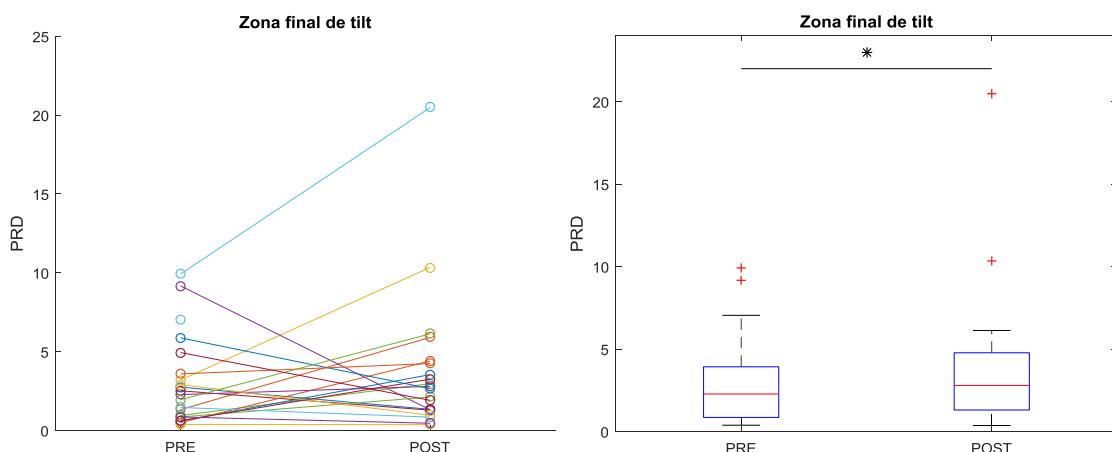


Figura 33. - Cambio de PRD en la zona final de tilt entre PRE-HDBR y POST-HDBR para todos los sujetos (PRE vs POST,  $p < 0.001$ ).

En la tabla 2 se resumen los valores de la mediana y el IQR de las 3 zonas (reposo, inicio y final de tilt) para ambas fases (PRE y POST-HDBR).

	Reposo		p-valor	Inicio tilt		p-valor	Final tilt		p-valor
	PRE	POST		PRE	POST		PRE	POST	
Mediana	2.0488	2.6956	<0.001	2.3867	4.248	<0.001	2.2797	2.7978	<0.001
IQR	1.1788	3.2132		3.3161	6.4571		3.0681	3.468	

Tabla 2. PRD de las 3 zonas analizadas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR

En este trabajo se han observado alteraciones en la repolarización ventricular, que ya habían sido evaluadas anteriormente mediante el uso de otros índices característicos de la electrofisiología cardiaca [Bolea12, Bolea13, Caiani16]. Así mismo se ha observado que dichas alteraciones se ven acentuadas ante condiciones de elevada estimulación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Este resultado es consistente con trabajos previos en los que se describen grandes cambios en el ritmo cardiaco [Cox02, Eckberg16] y la presión arterial [Ertl02, Levine02, Li17] en situaciones en las que se produce una mayor activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo que modula la actividad cardíaca.

### 3.4. Efecto de la contramedida

En esta sección se estudia el efecto que tiene la aplicación de la contramedida de salto, descrita en el apartado 1.5.4. Dicha contramedida fue aplicada en la fase POST-HDBR.

Para poder visualizar el efecto, se muestran los resultados de forma desagregada según que los sujetos pertenecieran al grupo al grupo de control (CTRL) o al grupo de contramedida (SALT), tal como se ha indicado en la sección 2.1.

En las figuras 34 y 35 se ha representado el valor de la mediana e IQR de cada uno de los grupos para cada una de las zonas analizadas (reposo, inicio y final de tilt). Los resultados se resumen en la tabla 3.

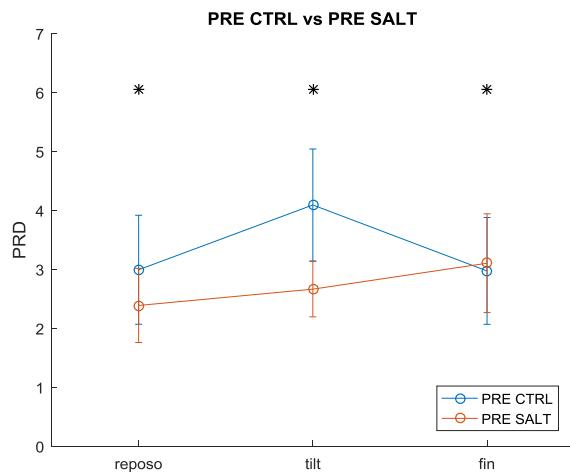


Figura 34. - Comparativa de los valores de PRD entre los sujetos de control (CTRL) y los sujetos con contramedida (SALT) en las distintas zonas de análisis en PRE-HDBR (CTRL en reposo vs SALT en reposo,  $p < 0.001$ , CTRL en tilt vs SALT en tilt,  $p < 0.001$ , CTRL al final vs SALT al final,  $p < 0.001$ ).

## Capítulo 3. Resultados

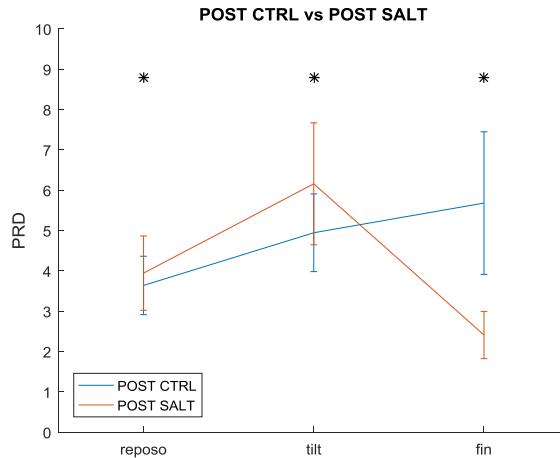


Figura 35. - Comparativa de los valores de PRD entre los sujetos de control (CTRL) y los sujetos con contramedida (SALT) en las distintas zonas de análisis en POST-HDBR (CTRL en reposo vs SALT en reposo,  $p < 0.001$ , CTRL en tilt vs SALT en tilt,  $p < 0.001$ , CTRL al final vs SALT al final,  $p < 0.001$ ).

		Mediana	IQR
Reposo	PRE CTRL	1.9850	2.0165
	PRE SALT	1.9300	1.1610
	POST CTRL	2.4129	3.7749
	POST SALT	2.8251	2.6260
Inicio de tilt	PRE CTRL	3.1599	3.4906
	PRE SALT	2.1151	2.4240
	POST CTRL	3.9653	4.4564
	POST SALT	5.8913	7.1225
Final de tilt	PRE CTRL	1.8026	2.5722
	PRE SALT	2.2364	3.9956
	POST CTRL	3.8962	3.1061
	POST SALT	1.9138	1.8455

Tabla 3. PRD de cada uno de los grupos analizados según si se les ha aplicado la contramedida de salto simulado

En el apéndice E se encuentran los datos del grupo con contramedidas y de control, en ambas fases.

A la vista de los resultados anteriores, el efecto de la contramedida aplicada (simulación de saltos) no consigue reducir los efectos de la microgravedad en el sistema cardiovascular, esto es, no se alcanza un estado similar al existente antes de la fase de microgravedad. Esta conclusión concuerda con los resultados obtenidos por [Kramer17] en los que se evalúan otros índices de la actividad cardiovascular, como puede ser el ritmo cardíaco o la presión sanguínea.

Aunque existen varios estudios ([Antonutto03, Hargens09, Watenpaugh07]) que indican que el ejercicio físico es una contramedida para reducir los efectos cardiovasculares tras la exposición a condiciones de microgravedad, principalmente cuando es aplicado en conjunción con LBNP, en este trabajo y en el publicado recientemente por [Kramer17] no

### Capítulo 3. Resultados

han podido corroborarse los beneficios de la simulación de saltos para contrarrestar los efectos de la microgravedad. Es posible que otro tipo de ejercicio físico aplicado a los participantes de este estudio sí que pudiera reportar los beneficios esperados.



# **Capítulo 4. Conclusiones y líneas futuras**

---

## **4.1. Conclusiones**

En el presente trabajo se ha estudiado el índice PRD, que evalúa las componentes de baja frecuencia de la repolarización ventricular. Se ha realizado el análisis de un conjunto de sujetos en instantes previos al tilt (reposo), al inicio del tilt y en la parte final de la prueba bajo dos condiciones de análisis: antes y después de un periodo de microgravedad inducida (HDBR).

Los resultados obtenidos han permitido extraer las siguientes conclusiones:

1. El algoritmo utilizado para la evaluación del índice PRD, con las modificaciones realizadas en este proyecto, es robusto. En particular, se ha comprobado que en casos en los que la delineación de todas las ondas T no es posible, el índice PRD no sufre una variación notable si hay hasta 5 latidos sin delinear.
2. En la zona de inicio de tilt los valores de PRD son mucho mayores que en las zonas de reposo y final de prueba para la mayoría de los sujetos estudiados. Esto permite apoyar la idea de que el parámetro PRD es un indicador de la modulación simpática de la repolarización ventricular.
3. En el caso de la zona final del tilt los resultados que se obtienen de la comparación con la zona de reposo no son concluyentes. Estos resultados pueden querer indicar que la duración del tilt no haya permitido alcanzar un estado estacionario en todos los sujetos tras la realización de la prueba, por lo que el análisis conjunto de los sujetos incluye casos con distintas características, que podrían influir en las conclusiones.
4. En las tres zonas de estudio, reposo, inicio de tilt y final de tilt, se observa un claro aumento del índice PRD en la fase POST-HDBR frente a la fase PRE-HDBR. Esto indica que la microgravedad potencia la modulación simpática de la repolarización ventricular y podría ser un mecanismo que ayudara a desentrañar la mayor predisposición a desarrollar arritmias cardíacas que se ha observado en algunos sujetos tras la realización de misiones espaciales.

## **4.2. Líneas futuras**

A partir de este trabajo y de las conclusiones descritas en la sección anterior, se proponen las siguientes líneas de trabajo que pueden ser objeto de estudio futuro:

- Con los datos recogidos de la última campaña de la ESA, que a fecha de presentación de este trabajo se está llevando a cabo, se pueden obtener más registros de sujetos sobre los que aplicar el procedimiento descrito y analizar los resultados junto con los obtenidos en este estudio para confirmar las principales conclusiones extraídas.

## Capítulo 4. Conclusiones y líneas futuras

- Así mismo, podrían analizarse campañas de menor duración (*mid-term* y *short-term*) a la utilizada en el presente trabajo para valorar en qué medida los efectos inducidos por la microgravedad son observables incluso con un menor tiempo de exposición a la misma.
- Los resultados obtenidos para el índice PRD podrían compararse con los de otros índices utilizados para evaluar la actividad eléctrica cardiaca y su modulación por el sistema nervioso autónomo.

# Apéndice A. Efectos de la microgravedad en el cuerpo humano

El ser humano y el resto de animales se han adaptado a lo largo de millones de años a las condiciones de normogravedad (gravedad en la superficie terrestre) [Antonutto03], por lo que en entornos de microgravedad los organismos responden de manera de distintas para adaptarse a la nueva situación.

Centrándonos en los seres humanos, a continuación se describen brevemente los efectos más relevantes que tiene la microgravedad sobre el cuerpo humano.

- Efectos musculares. Las investigaciones realizadas mediante vuelos de corta duración, muestran que los músculos extensores desarrollan una atrofia más grave que la que experimentan los músculos flexores. Los músculos que desempeñan una función antigravitoria, entre los que destacan los cuádriceps, los músculos de la cadera, espalda y los extensores del cuello se atrofian de manera rápida durante los vuelos espaciales. En contraste, los músculos de los brazos y manos en raras ocasiones se ven afectados [Carrillo15].

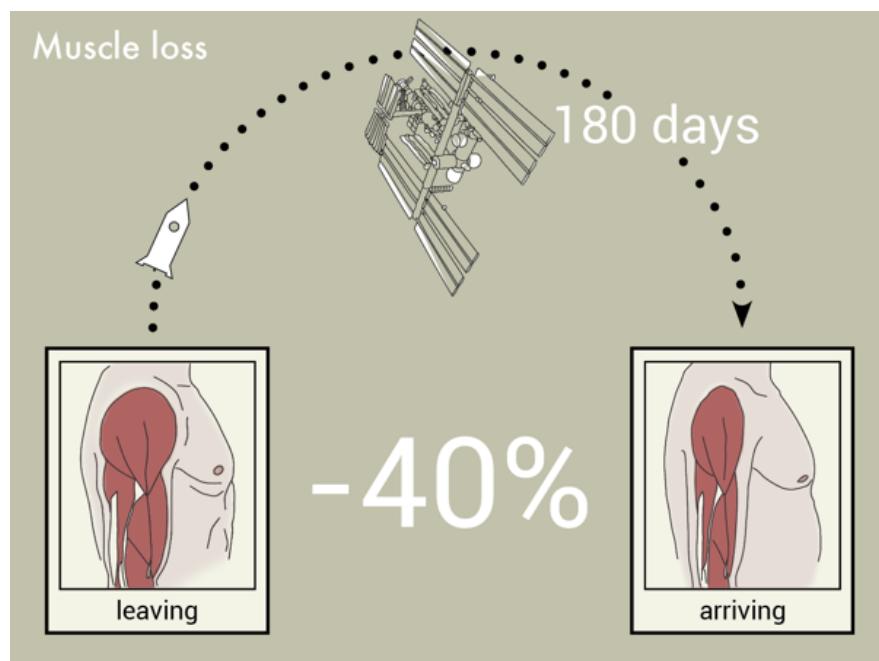


Figura 36. - Disminución de masa muscular en microgravedad

- Efectos cardiovasculares. El cuerpo humano está compuesto en un 60% de agua, tanto intracelular como extracelular. En un entorno de microgravedad, los fluidos corporales se redistribuyen. Esto conlleva una sobrecarga cardiaca, un incremento en la presión intravascular y presión arterial diastólica; una disminución de plasma en la sangre, de la masa cardiaca, del ritmo cardíaco y una reconfiguración de los barorreceptores. En la figura 37 se representa los valores estimados de la presión arterial en tres momentos (antes, durante y

## Apéndice A. Efectos de la microgravedad en el cuerpo humano

después del periodo de microgravedad) y en tres partes del cuerpo [Antonutto03, Carrillo15].

Estos efectos hacen que cuando se recupera el estado de normogravedad, el sujeto presente cansancio, reducción de la capacidad para realizar ejercicio, taquicardia en posición supina e intolerancia ortostática. Situación que se normaliza en semanas. [Watenpaugh96, Antonutto03]

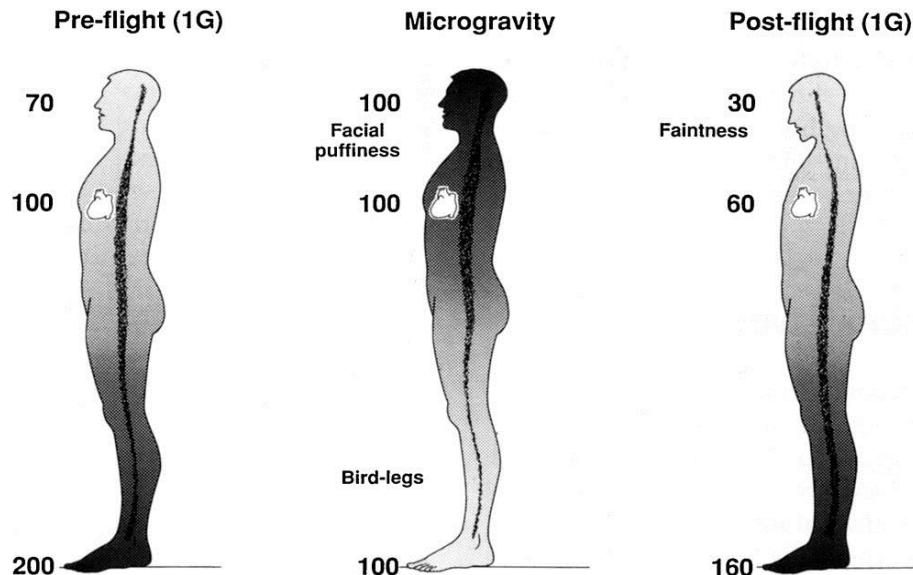


Figura 37. - Presión arterial teórica debido a la gravedad, durante y después de un periodo de exposición a microgravedad. [Watenpaugh96]

- **Efectos neurológicos.** La distribución de los líquidos corporales provoca remodelamiento estructural y altera la autorregulación cerebral. Existe una disminución del drenaje linfático lo que resulta en edema epicraneal. La información aferente procedente de los otolitos está significativamente alterada debido a la eliminación de las señales relacionadas con la gravedad, lo que puede afectar a la coordinación entre la postura del cuerpo y el movimiento. Esto a su vez, puede derivar en mareos y malestar. Dentro de los cambios estructurales del cerebro se encuentra una disminución de la materia gris en los lóbulos frontal y temporales. Y a su vez se tiene que en regiones cerebrales relacionadas con el sistema sensoriomotor existe un aumento de la materia gris [Carrillo15, Koppelmans16].
- **Efectos sobre los sentidos.** Una consecuencia del desplazamiento de fluidos a la cabeza y del aumento de la producción de líquido cefalorraquídeo es que la presión intracranial aumenta. Esto provoca que la presión en los globos oculares aumente y exista un ligero apretamiento en el nervio óptico [Kramer12, Alperin17]. En algunas misiones se ha reportado cambios en los sabores y olores que sentían los astronautas. Al tratarse de los sentidos químicos, existe una variedad de factores que están involucrados. Uno de ellos es la distribución de líquidos en la parte superior del cuerpo. [Olabi02]
- **Efectos inmunológicos.** Observaciones realizadas en astronautas basadas en su condición inmune posterior al despegue, muestran numerosos cambios, tales como: distribución alterada de la circulación leucocitaria, producción anómala de citocinas, disminución en la actividad de los linfocitos *natural killer* (NK) y niveles alterados de inmunoglobulinas.

## Apéndice A. Efectos de la microgravedad en el cuerpo humano

- **Efectos óseos.** La microgravedad induce una disminución de la densidad ósea, como consecuencia de la desmineralización ósea. Los astronautas dejan de estar cargados estáticamente por la gravedad. Debido a que el remodelamiento óseo depende del nivel de tensión dentro del hueso, esta ausencia de carga tiene implicaciones importantes. El ritmo de pérdida de densidad ósea está sobre el 1% por mes, mientras que en la Tierra, el ritmo es aproximadamente 3% por década.

Otros factores que contribuyen la pérdida ósea son los bajos niveles de iluminación y el aumento de en los niveles de CO<sub>2</sub> en el ambiente. La pérdida de hueso trabecular podría alcanzar dimensiones tales que los osteoblastos se tornen incapaces de reconstruir la arquitectura del hueso después del retorno a la Tierra [LeBlanc00, O'Flaherty00, Carrillo15].

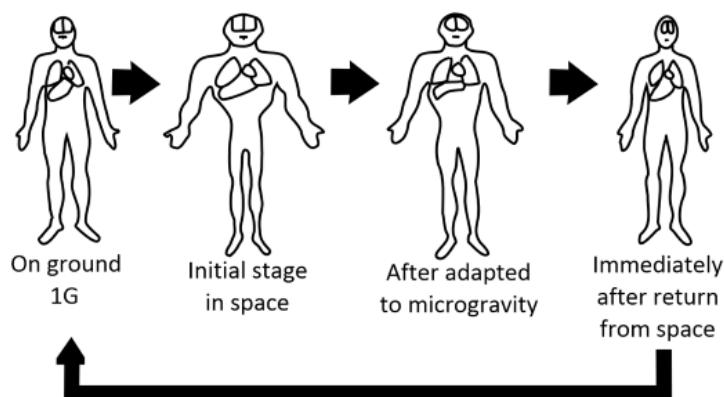


Figura 38. - Cambios fisiológicos en microgravedad



# Apéndice B. Contramedidas más usuales para contrarrestar los efectos de la microgravedad

---

Debido a los distintos efectos que se ha constatado que tiene la microgravedad sobre el cuerpo humano, se han propuesto varias contramedidas para reducir o anular su impacto.

Las principales contramedidas que actualmente se están llevando a cabo durante y después de la misión espacial son [Nicogossian16]:

- Efectos musculares: la aproximación más directa es reproducir los ejercicios que se realizarían en presencia de gravedad terrestre (1G). Una medida que se quiere implantar, es la preparación de recintos con gravedad artificial. Hasta que sea posible la construcción de espacios con esas características, los esfuerzos se centran en prevenir o reducir la pérdida de masa muscular. Para ello se realizan ejercicios aeróbicos (como correr en una cinta o usar una bicicleta estática).
- Efectos cardiovasculares: La principal causa de los cambios fisiológicos es la redistribución de los fluidos. Y muchos esfuerzos se centran en mitigarlo, ya que varios efectos negativos de la microgravedad son debido a dicha redistribución. Las primeras medidas son el uso de bandas o mallas de compresión en las extremidades [Hamilton12].  
Además, para proteger a los sujetos de sufrir intolerancia ortostática, se propone la realización de ejercicio aeróbico y de resistencia durante el tiempo que dure la misión en condiciones de microgravedad, y ropa de presión negativa sobre la parte baja del cuerpo.  
Una medida “universal” es la exposición a gravedad artificial, especialmente en misiones de larga duración.
- Efectos neurológicos: Se siguen probando medidas para contrarrestar los mareos. Entre ellas está la selección de sujetos con mayor tolerancia al síndrome de adaptación espacial (*space adaptation syndrome, SAS*), el entrenamiento previo a los cambios en la percepción en entornos de microgravedad y el uso de fármacos para evitar los mareos.
- Efectos inmunológicos: dentro de las primeras medidas que se toman se encuentra el someter a los sujetos a un programa de cuarentena antes de empezar la misión. La exposición a entornos de gravedad artificial frecuentemente también es una medida que se lleva a cabo en los lugares en los que es posible durante el transcurso de la misión.
- Efectos óseos: Las contramedidas que se utilizan para reducir los efectos óseos abarcan desde la práctica de ejercicios de resistencia hasta el uso de compuestos químicos para la reducir la pérdida de mineralización ósea [LeBlanc13, Kramer17].  
Se siguen perfeccionando distintos protocolos para mantener la masa ósea de manera más eficiente, como es el caso de incorporar cuerdas elásticas en los ejercicios para aumentar las cargas [Schneider03].

## Apéndice B. Contramedidas más usuales para contrarrestar los efectos de la microgravedad

Las contramedidas comentadas anteriormente y otras, se encuentran resumidas en la tabla 4.

EFECTOS	DURANTE LA MISIÓN	DESPUÉS DE LA MISIÓN
Musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicios aeróbicos y de fuerza</li> <li>- Electroestimulación muscular o suplementos alimenticios<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programas de rehabilitación y acondicionamiento muscular</li> </ul>
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicio</li> <li>- Ropa que genere presión negativa sobre los miembros inferiores<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicación para tratar la hipotensión ortostática<sup>3</sup></li> </ul>
Neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toma de medicamentos antimareo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración de medicación por vía intravenosa (en casos extremos)</li> </ul>
Inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición diaria a gravedad artificial</li> <li>- Suplementos nutricionales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recolección de muestras biológicas para evaluar la función inmune</li> </ul>
Óseos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicios de resistencia</li> <li>- Dieta con suplementos de calcio y vitaminas D y K</li> <li>- Vibraciones de alta frecuencia y baja magnitud, entre otros<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas de densitometría ósea</li> <li>- Restricción temporal de algunas actividades (por ejemplo, vuelos a alta velocidad)</li> </ul>

Tabla 4. Contramedidas más usuales en microgravedad, adaptado de [Williams09]

---

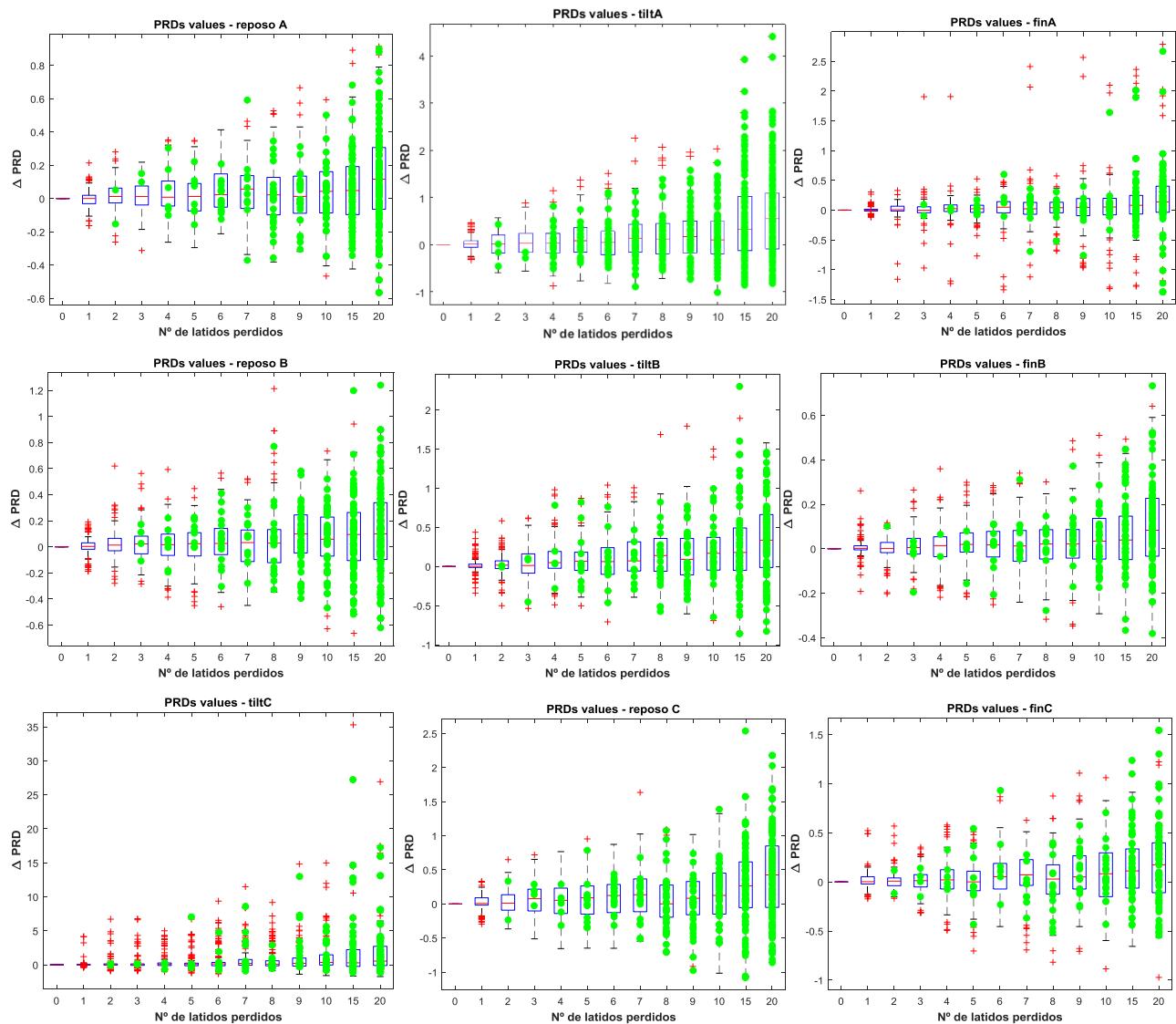
<sup>3</sup> Se está considerando

# Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos

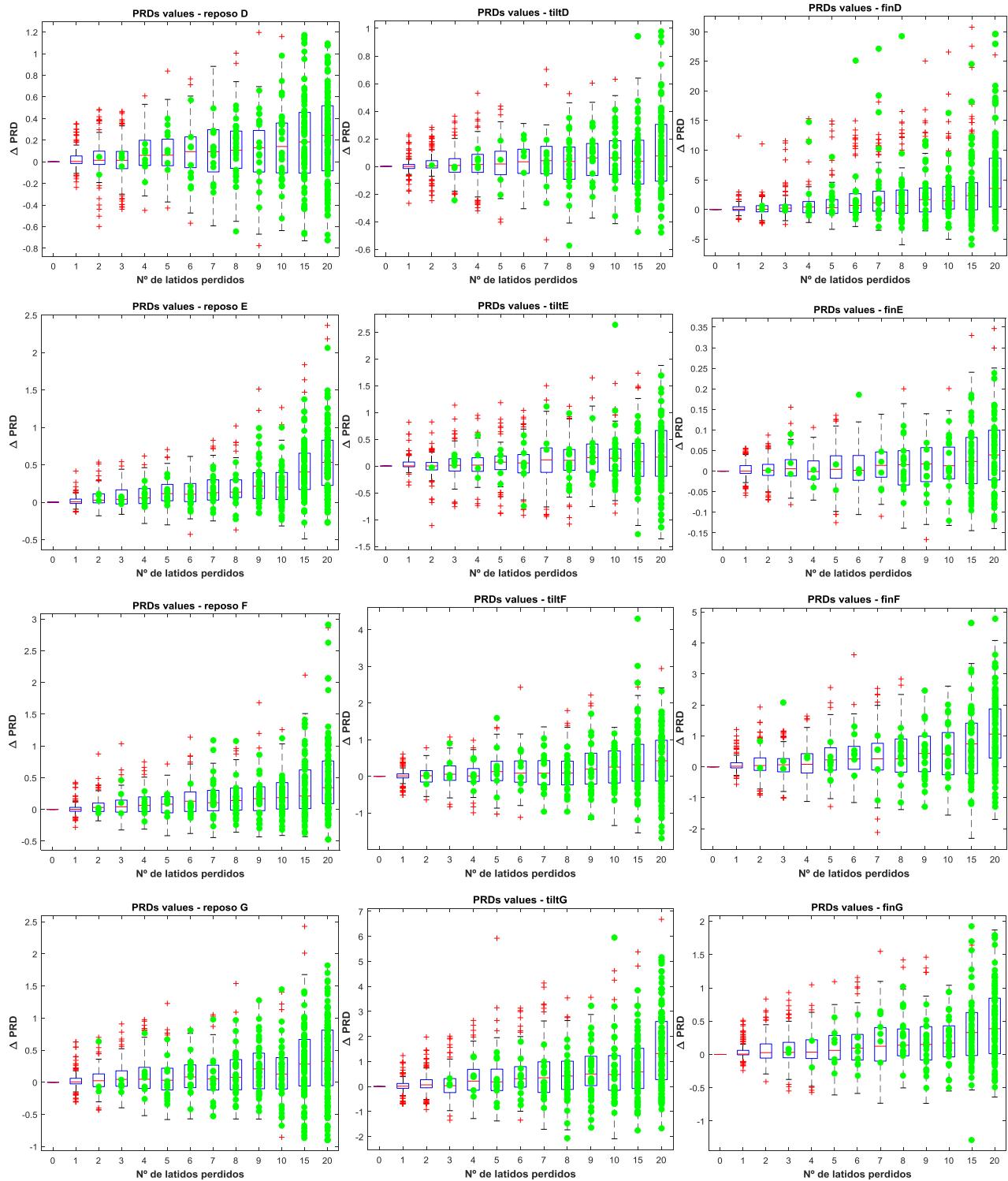
---

En las siguientes figuras se muestran los diagramas de cajas correspondientes al estudio estadístico realizado en todos los sujetos. Tanto en fase PRE-HDBR como en POST-HDBR.

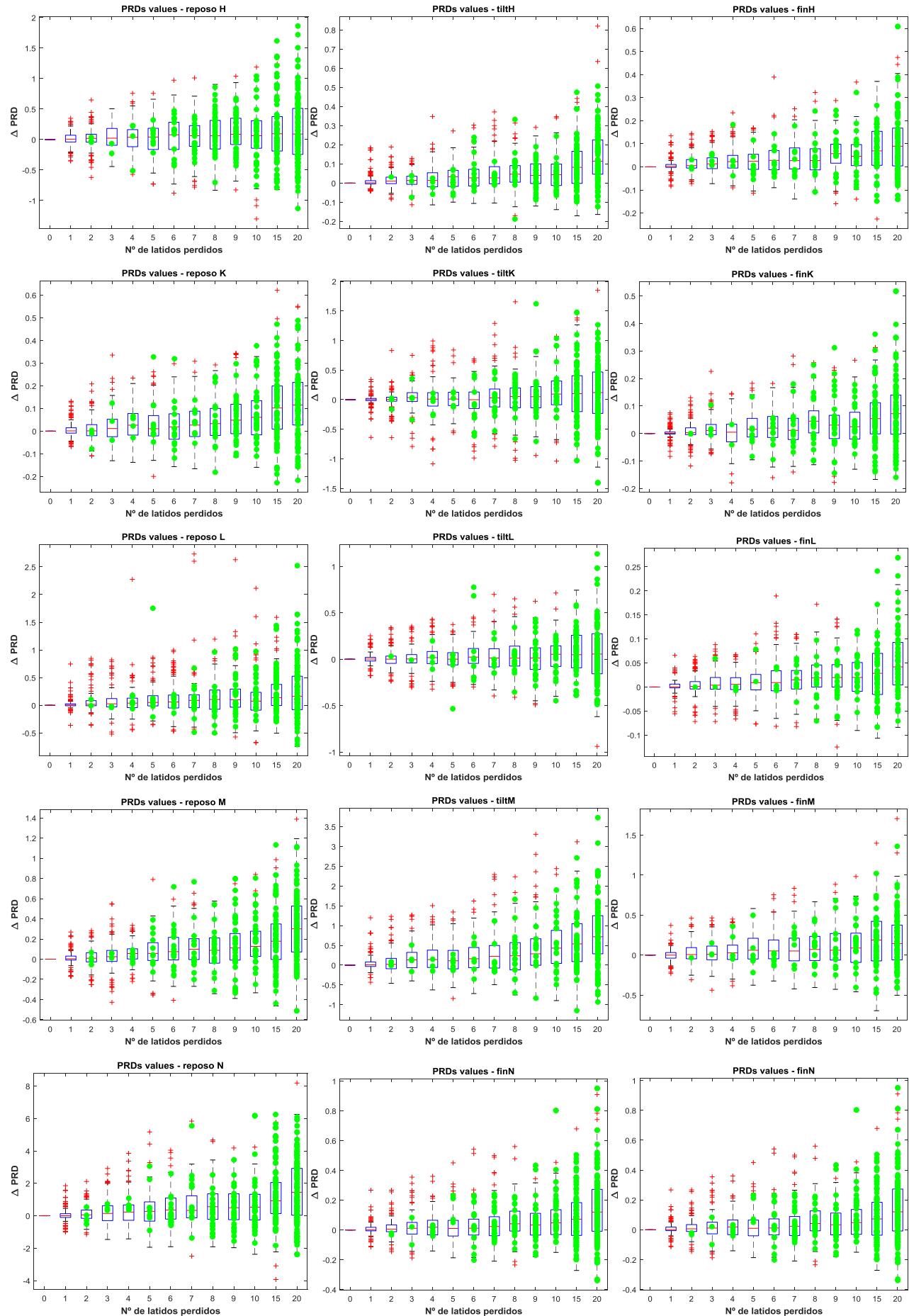
## C.1. Fase PRE-HDBR (pre-microgravedad)



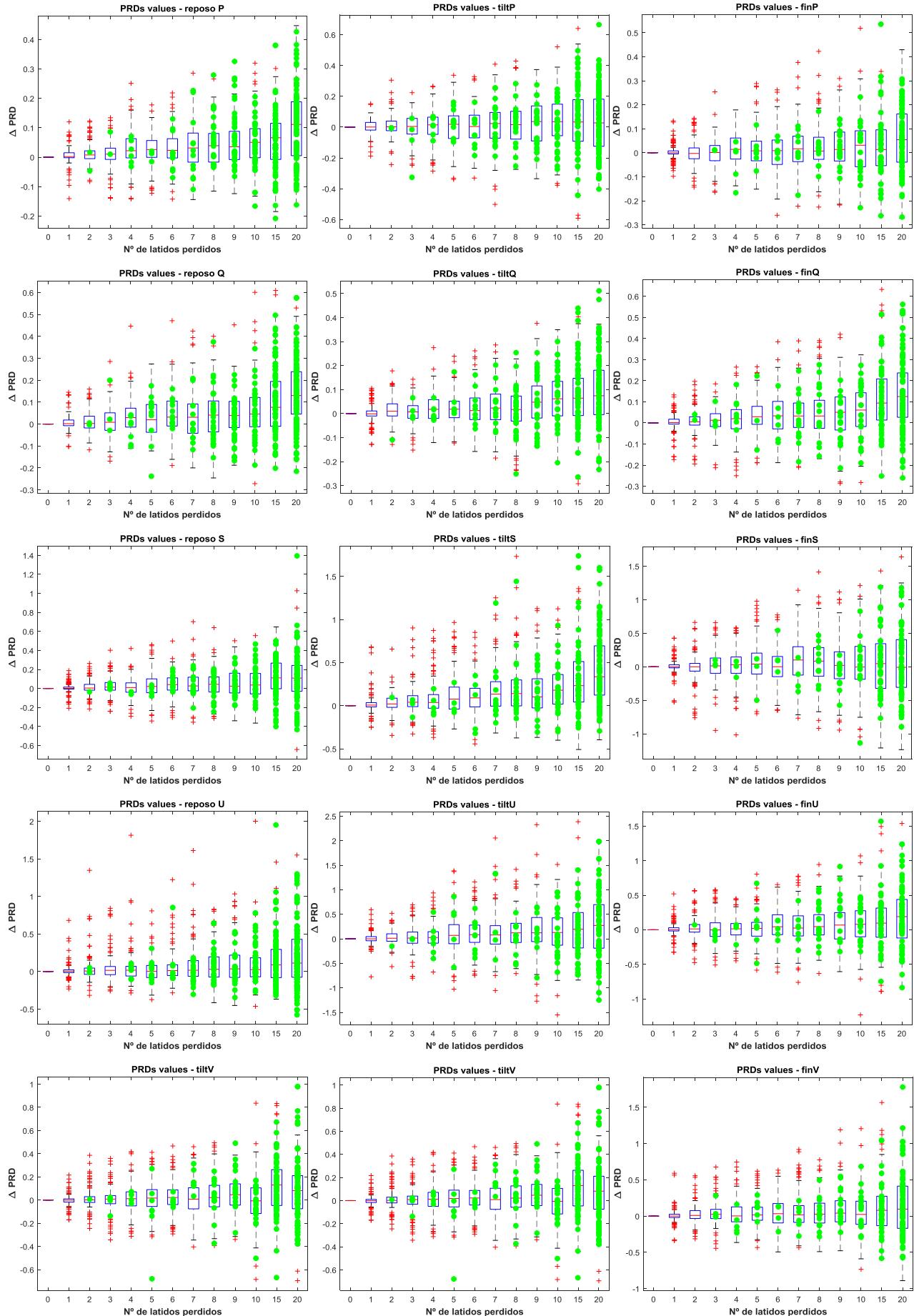
## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos



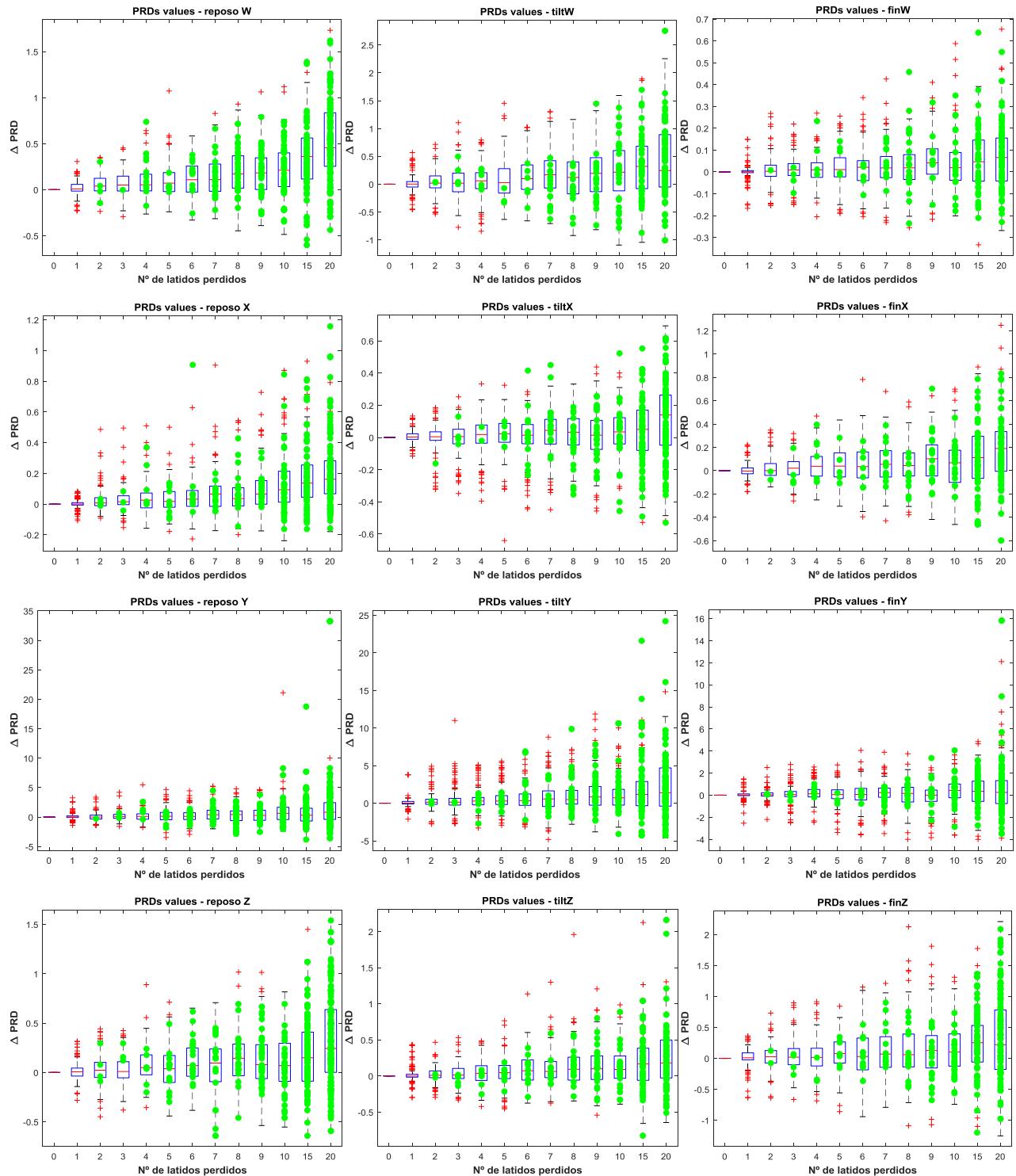
## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos



## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos

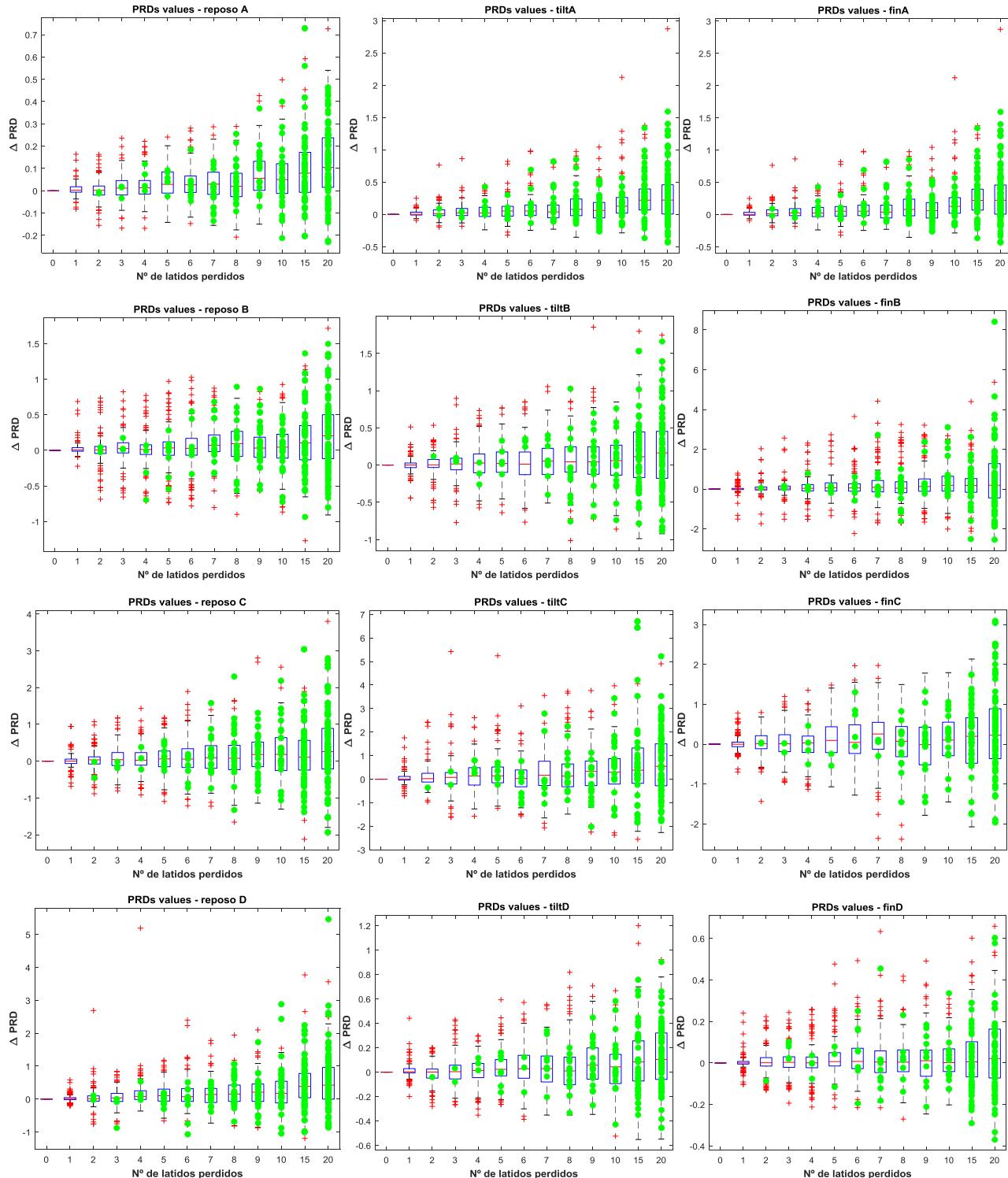


## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos

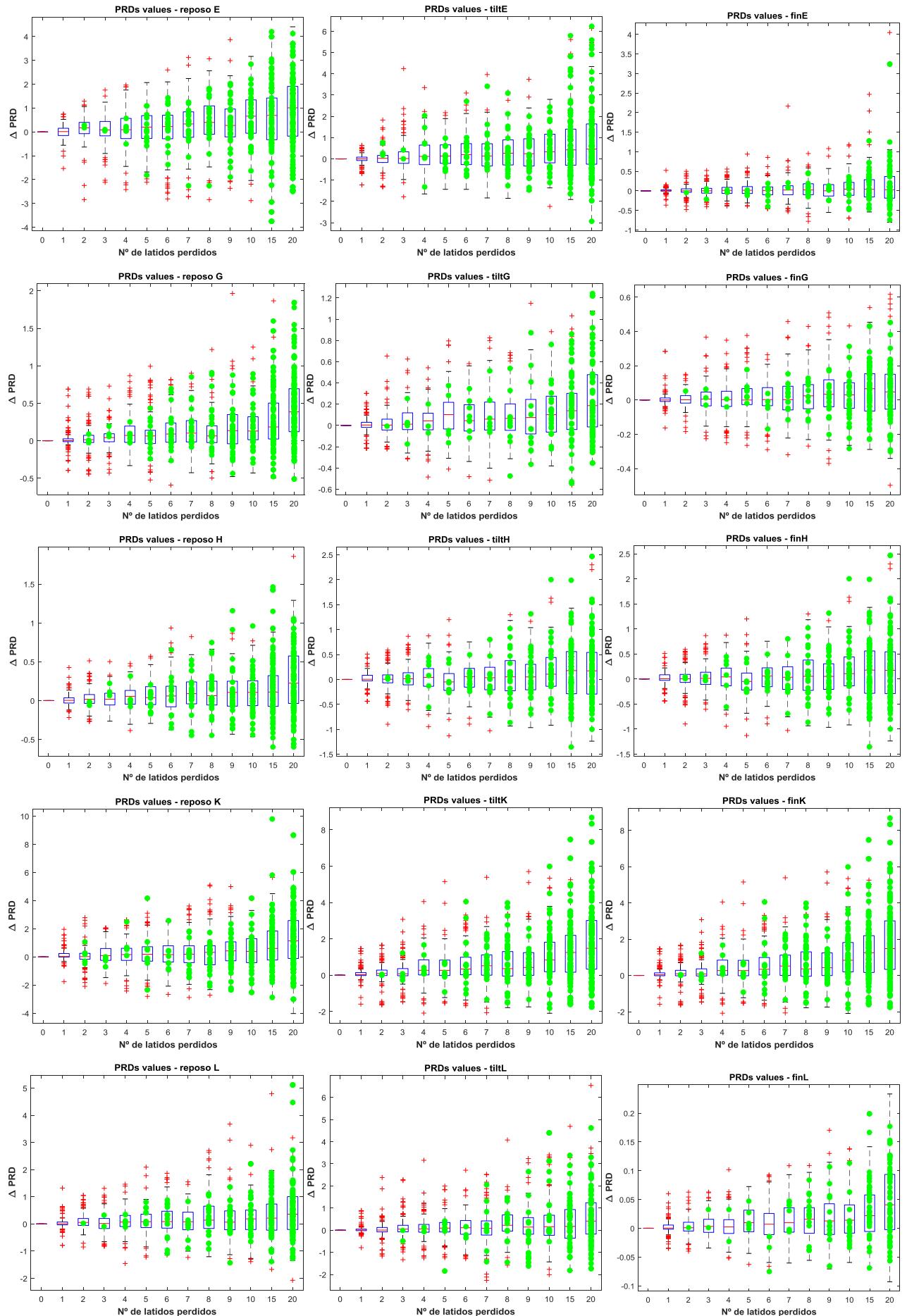


## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos

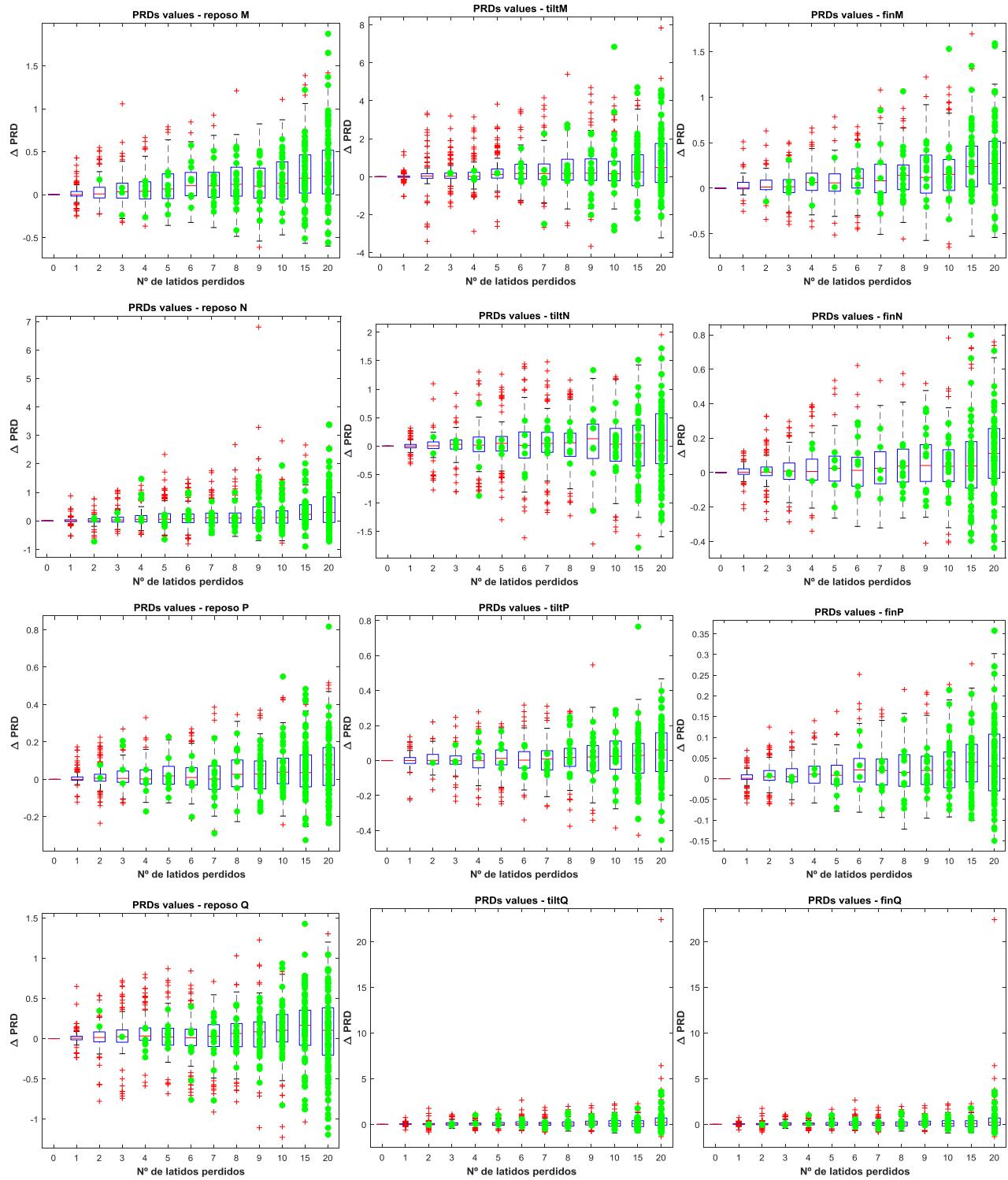
### C.2. Fase POST-HDBR (post-microgravedad)



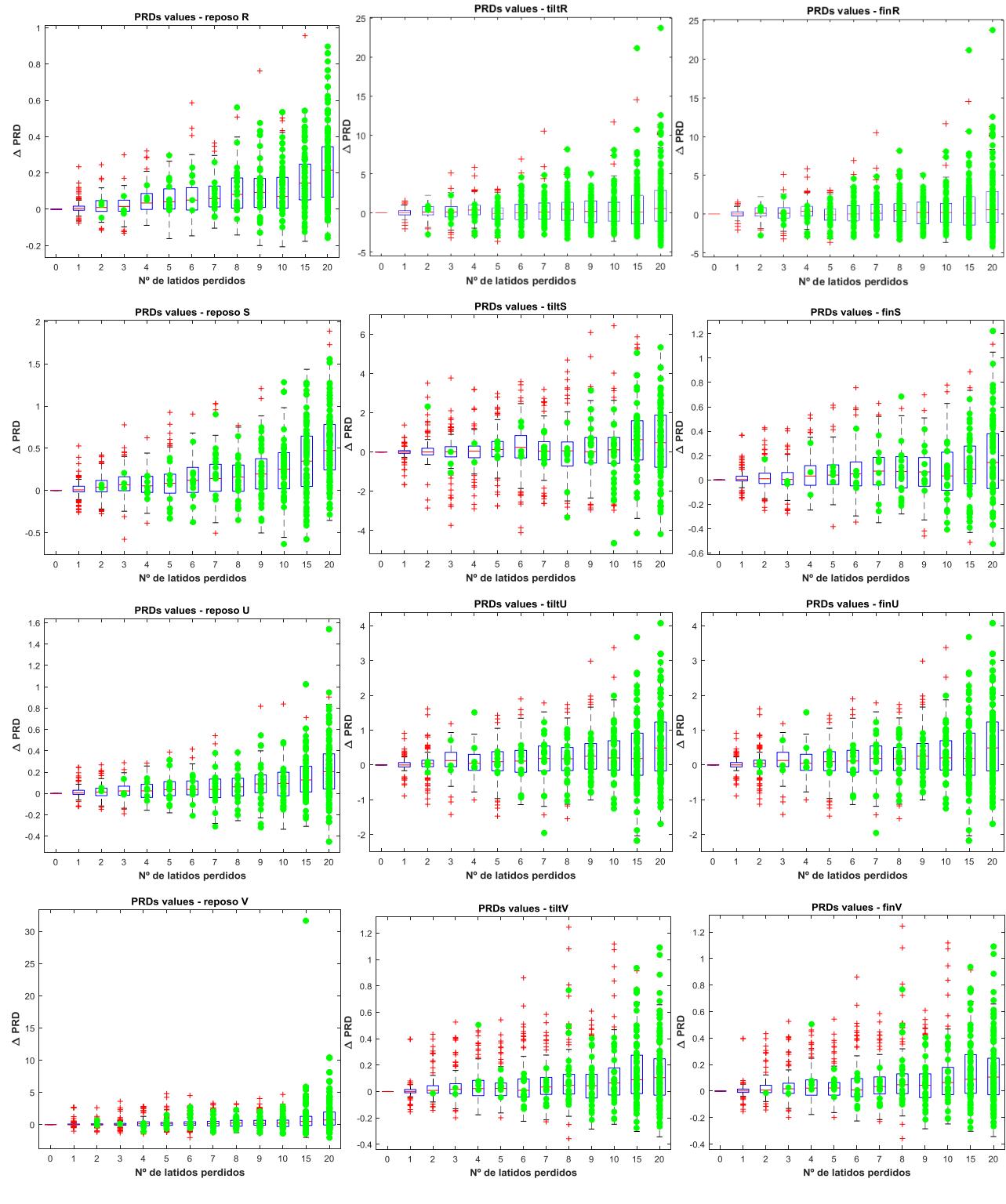
### Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos



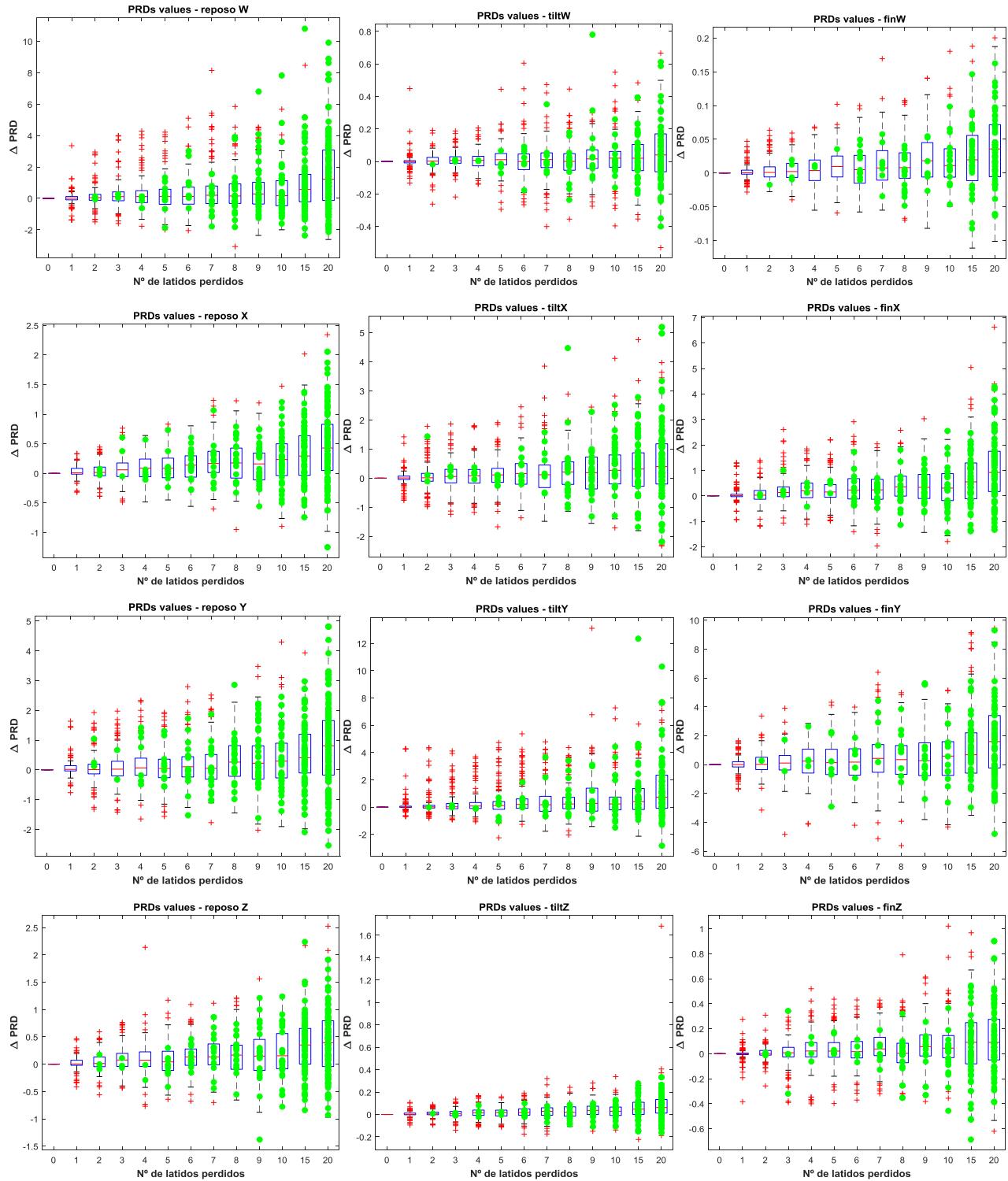
## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos



## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos



## Apéndice C. Estudio de la ausencia de ondas T en la serie de ángulos

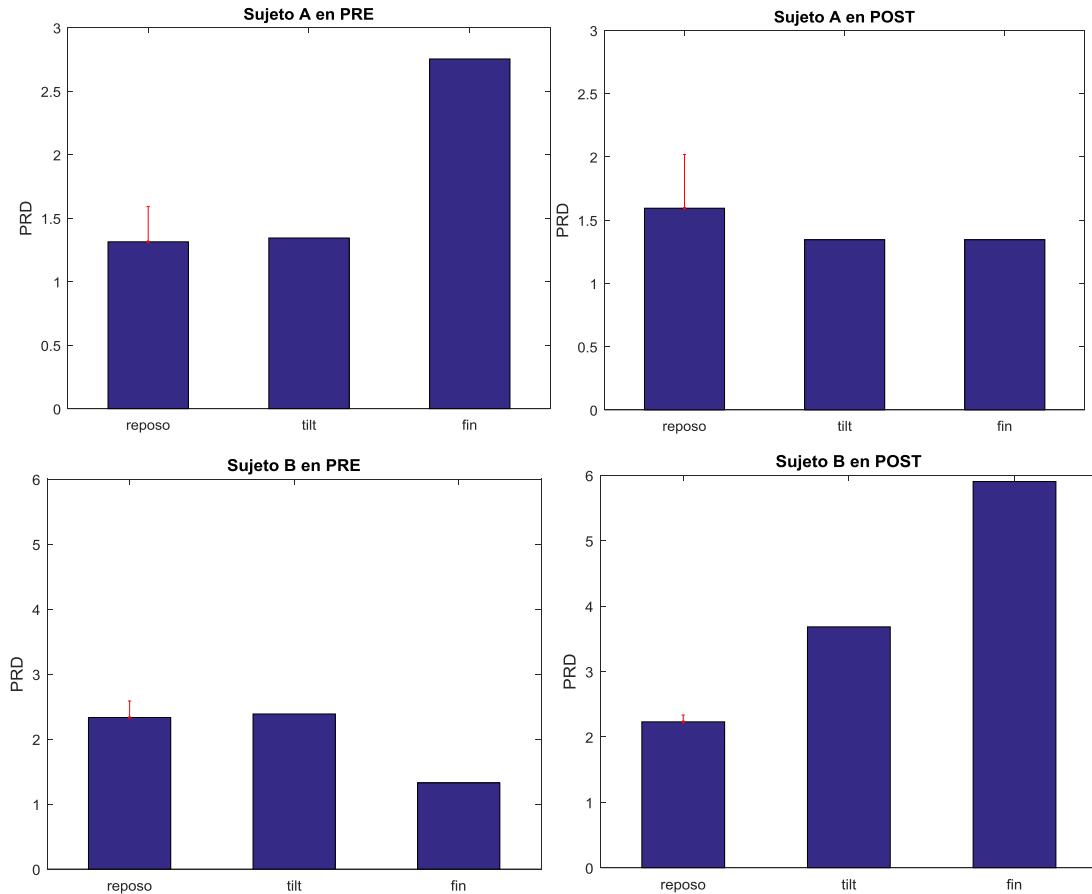


## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto

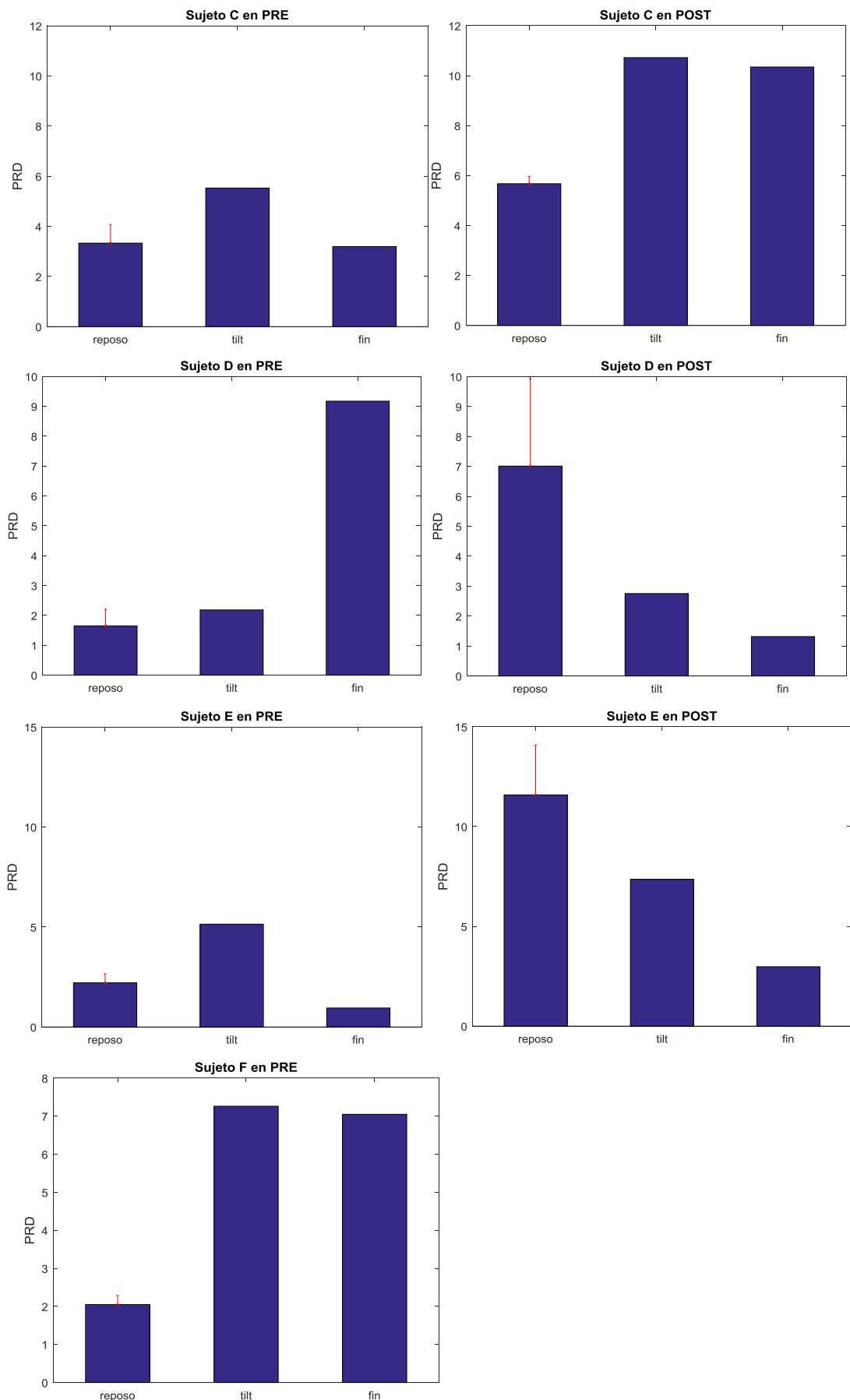
---

En las siguientes figuras se representan los cambios en los valores de PRD para cada sujeto, en la fase PRE-HDBR y POST-HDBR. En aquellos sujetos en los que disponíamos de más segmentos a analizar se ha incluido una barra roja indicando el error estándar de la media.

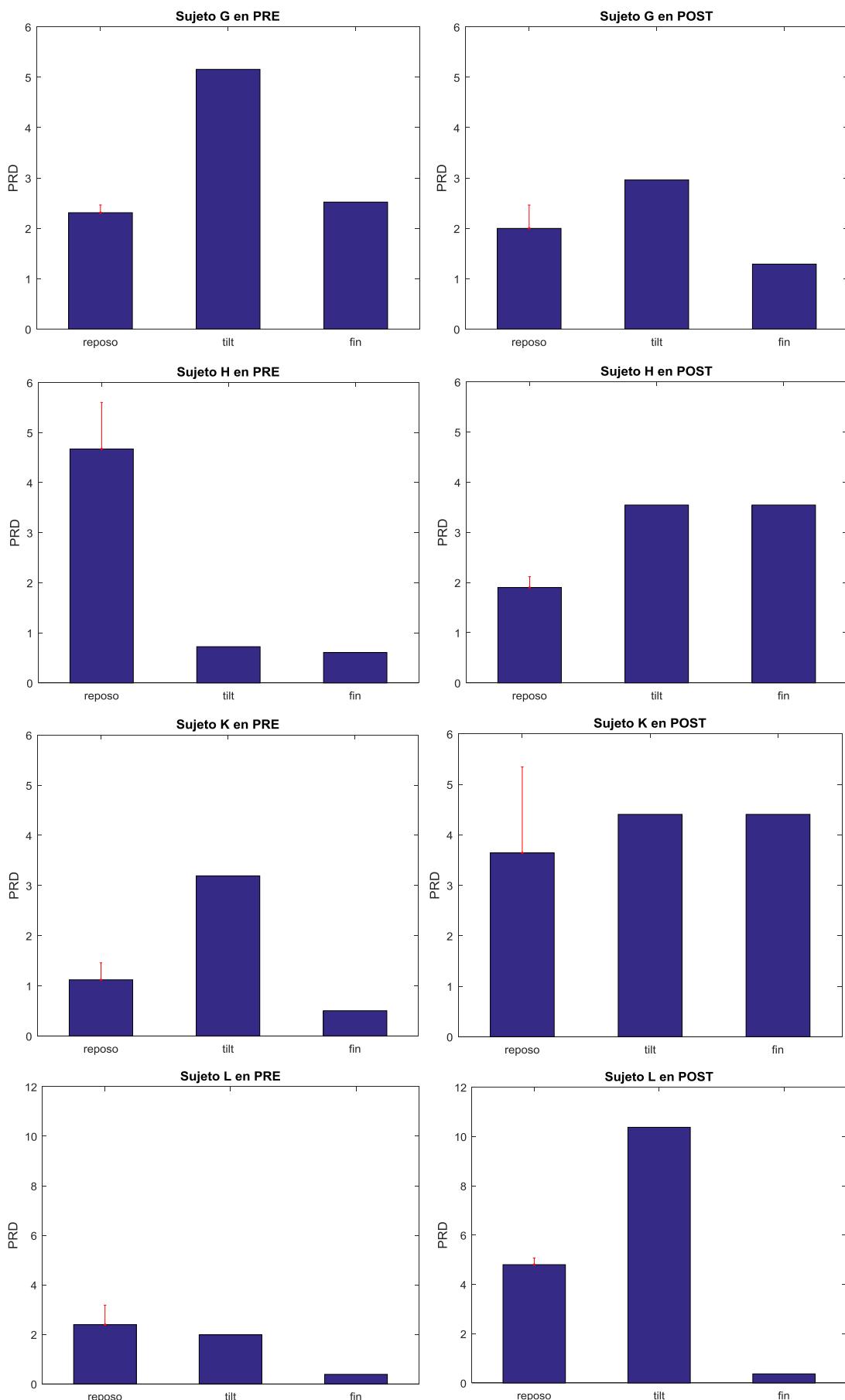
En la parte izquierda se encuentra las gráficas pertenecientes a la fase PRE-HDBR. Y a la derecha, la correspondiente a POST-HDBR.



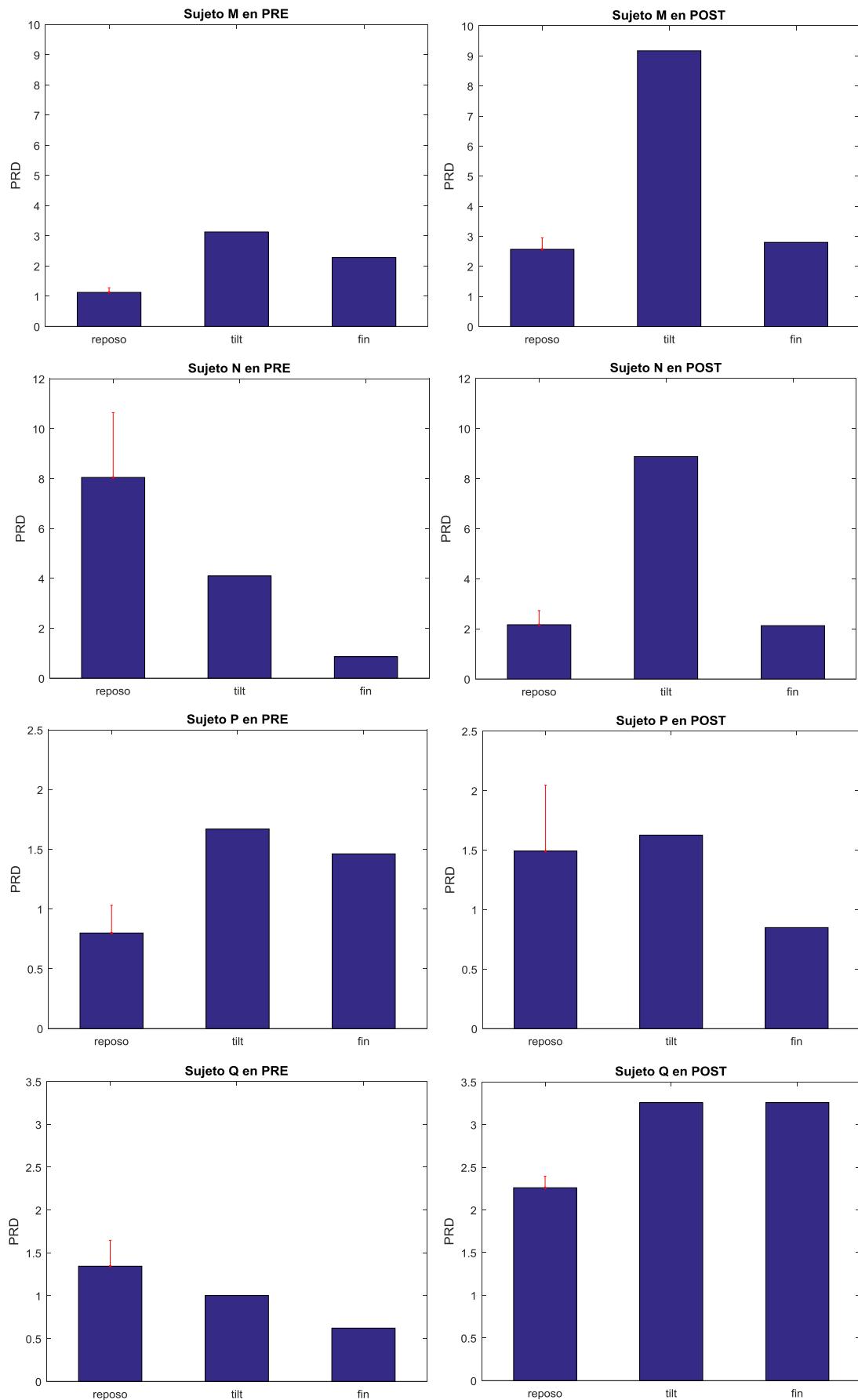
## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto



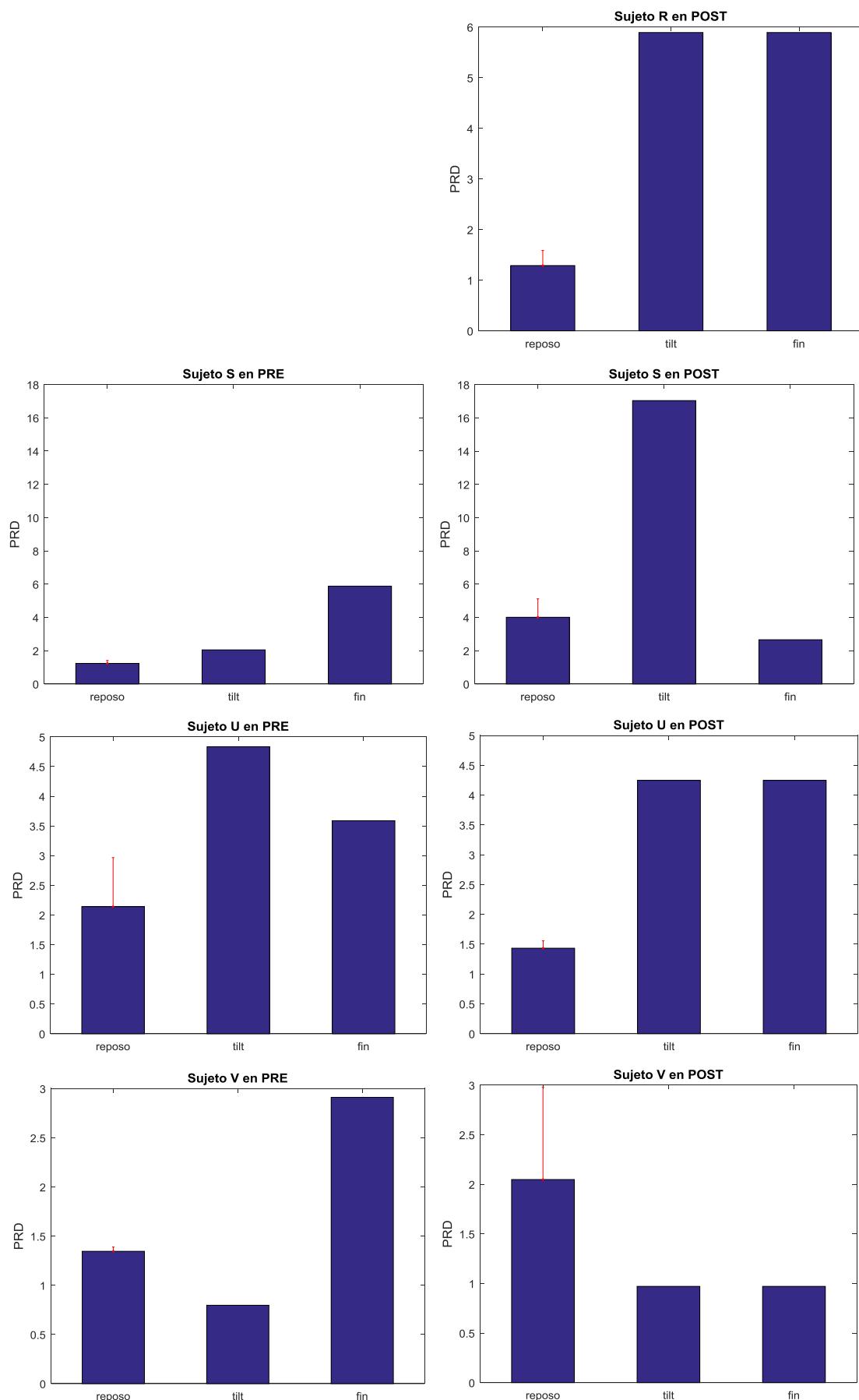
## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto



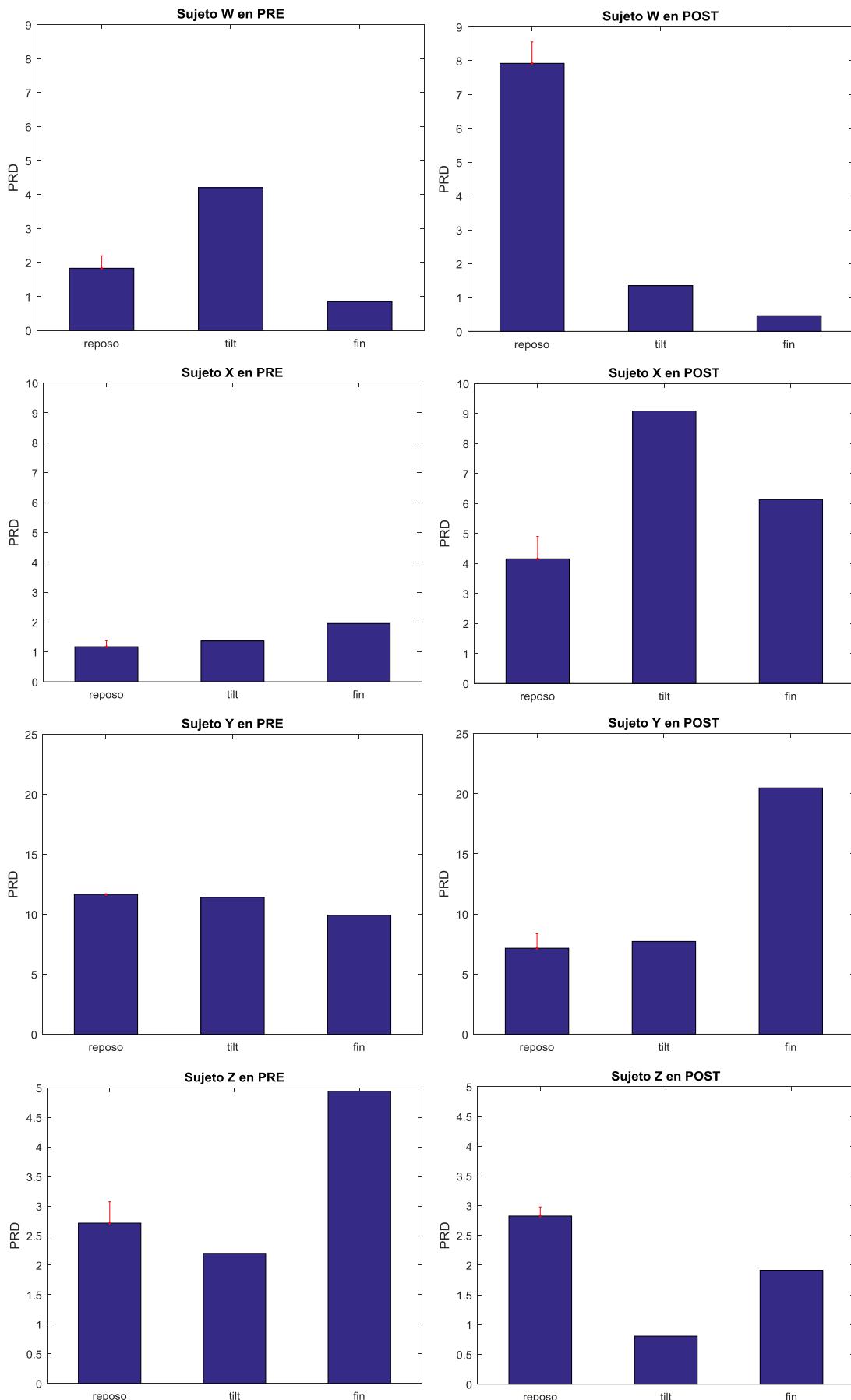
## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto



## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto



## Apéndice D. Cambios de PRD sujeto a sujeto



# Apéndice E. Tablas de PRD sujeto a sujeto

---

En el presente apéndice se incluyen las tablas con los resultados obtenidos en las distintas fases de la campaña.

Los resultados se encuentran divididos en dos tablas. La primera corresponde al grupo de control (CTRL) tanto en PRE-HDBR como en POST-HDBR. La segunda tabla contiene los resultados del grupo que fue sometido a la contramedida de la simulación de salto (SALT).

Sujeto	Reposo		Inicio tilt		Final tilt		Duración de tilt en PRE (mm:ss)	Duración de tilt en POST (mm:ss)
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST		
A	1.3139	1.5941	1.3438	1.3446	2.7534	1.3446*	22:10	2:47
B	2.3322	2.2307	2.3867	3.6827	1.3255	5.9039	22:12	14:14
C	3.3304	5.6746	5.5273	10.7211	3.1940	10.3454	21:50	8:52
F	2.0488	**	7.2602	**	7.0479	**	19:28	**
H	4.6729	1.8997	0.7223	3.5445	0.6062	3.5445*	15:55	4:07
K	1.1200	3.6418	3.1926	4.4048	0.5035	4.4048*	24:08	3:31
M	1.1264	2.5661	3.1272	9.1700	2.2797	2.7978	21:22	8:22
Q	1.3444	2.2597	1.0034	3.2574	0.6218	3.2574*	11:42	3:54
U	2.1408	1.4329	4.8344	4.2480	3.5877	4.2480*	08:25	1:59
W	1.8293	7.9233	4.2015	1.3519	0.8580	0.4628	22:45	16:02
Y	11.6569	7.1475	11.4033	7.7138	9.9213	20.4830	20:06	18:28

Tabla 5. Valores de PRD para los sujetos de control (CTRL) en todas las zonas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR. Los valores indicados con \* indica aquellos sujetos cuya duración de tilt no permite una zona final de tilt, con \*\* representan sujeto de los que no tenemos información

Sujeto	Reposo		Inicio tilt		Final tilt		Duración de tilt en PRE (mm:ss)	Duración de tilt en POST (mm:ss)
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST		
D	1.6485	7.0089	2.1837	2.7521	9.1716	1.3143	24:52	17:01
E	2.2116	11.5852	5.1385	7.3528	0.9483	2.9757	23:43	14:43
G	2.3107	1.9990	5.1563	2.9616	2.5219	1.2907	21:33	15:08
L	2.3927	4.7988	1.9818	10.3713	0.3863	0.3692	22:22	16:19
N	8.0451	2.1635	4.0947	8.8765	0.8589	2.1264	25:45	11:48
P	0.7993	1.4919	1.6706	1.6260	1.4618	0.8489	38:55	10:08
R	**	1.2882	**	5.8913	**	5.8913*	**	1:17
S	1.2317	4.0070	2.0464	17.0360	5.8786	2.6568	22:25	16:29
V	1.3455	2.0478	0.7969	0.9703	2.9112	0.9703*	11:10	3:13
X	1.1730	4.1525	1.3654	9.0812	1.9510	6.1298	17:53	9:34
Z	2.7107	2.8251	2.2002	0.8066	4.9439	1.9138	12:35	6:31

## Apéndice E. Tablas de PRD sujeto a sujeto

Tabla 6. Valores de PRD para los sujetos con contramedidas (SALT) en todas las zonas (reposo, inicio y final de tilt) en las fases de PRE-HDBR y POST-HDBR. Los valores indicados con \* indica aquellos sujetos cuya duración de tilt no permite una zona final de tilt, con \*\* representan sujeto de los que no tenemos información

A partir de los datos de las tablas anteriores (tablas 5 y 6) se ha representado las figuras 39 y 40 para observar si existe alguna correlación entre la duración de la prueba de tilt y el valor de PRD en la zona final del tilt.

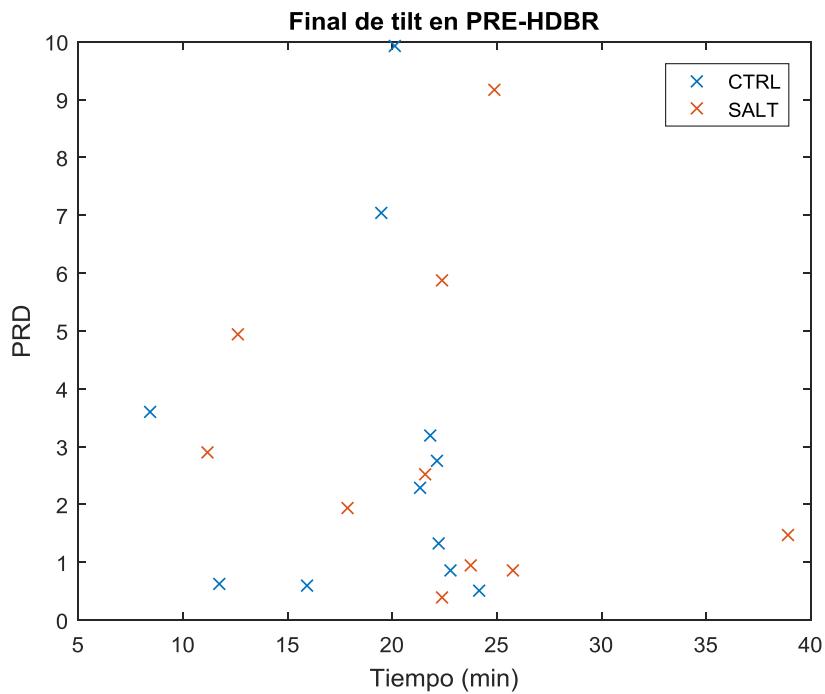


Figura 39. - Evolución del PRD en la zona final de tilt respecto a la duración de la prueba de tilt en PRE-HDBR

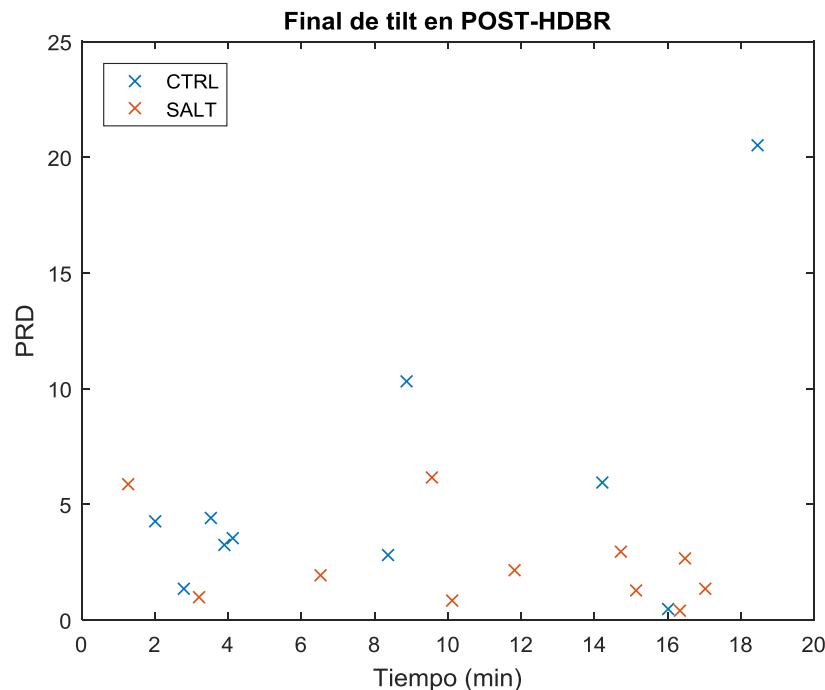


Figura 40. - Evolución del PRD en la zona final del tilt respecto a la duración de la prueba de tilt en POST-HDBR

# Referencias

---

- [Abry97] Abry, P. *Ondelettes et turbulence. Multirésolutions, algorithmes de décomposition, invariance d'échelles*, Diderot Editeur, Paris, 1997
- [Almeida09] Almeida R, Martínez JP, Rocha AP, and Laguna P. Multilead ECG Delineation Using Spatially Projected Leads From Wavelet Transform Loops. *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 56, no. 8, April 2009
- [Alperin17] Alperin N, Bagci AM, Oliu CJ, Lee SH, Lam BL. Role of Cerebrospinal Fluid in Spaceflight-induced Ocular Changes and Visual Impairment in Astronauts. *Radiology*, 2017;161981
- [Alwood17] Alwood JS, Ronca AE, Mains RC, Shelhamer MJ, Smith JD, Goodwin TJ. From the bench to exploration medicine: NASA life sciences translational research for human exploration and habitation missions. *npj Microgravity*. 2017; 3(1), 5
- [Antonutto03] Antonutto G, Di Prampero PE. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90:283-91
- [Bailón03] Bailón R, Mateo J, Olmos S, et al. Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*. 2003 Sep;41(5):561-71
- [Baron-Esquivias03] Baron-Esquivias G, Martinez-Rubio A. Tilt Table Test: State of The Art. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003;3(4):239-252.
- [Belavý11] Belavý D, Armbrecht G, Richardson C, Felsenberg D, Hides J. Muscle atrophy and changes in spinal morphology: is the lumbar spine vulnerable after prolonged bed-rest? *Spine*. 2011;36(2):137–45
- [Benarroch14] Benarroch EE. *Autonomic Neurology*. Oxford University Press, 2014
- [Benditt96] Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996, 28(1), 263-275.
- [Blakely07] Blakely EA, Chang PY. A review of ground-based heavy-ion radiobiology relevant to space radiation risk assessment. Part II: cardiovascular and immunological effects. *Adv Space Res*. 2007;40(4):461–9
- [Bolea09] Bolea J, Almeida R, Laguna P, Sörnmo L, and Martínez JP. "Biosigbrowser, biosignal processing interface". In *Information Technology and Applications in Biomedicine*, 2009. ITAB 2009. 9th International Conference on. IEEE, 2009
- [Bolea12] Bolea J, Caiani EG, Pueyo E, Laguna P, Almeida R. "Microgravity effects on ventricular response to heart rate changes," *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, San Diego, CA, 2012, pp. 3424-3427

## Referencias

- [Bolea13] Bolea J, Caiani EG, Laguna P, Almeida R. "Heart rate and ventricular repolarization variabilities interactions modification by microgravity simulation during head-down bed rest test," *Proceedings of the 26th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, Porto, 2013, pp. 552-553
- [Boussuges06] Boussuges A. Immersion in thermoneutral water: effects on arterial compliance. *Aviat Space Environ Med* 2006;77:1183-1187
- [Boron16] Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Elsevier Health Sciences, 2016
- [Brooks08] Brooks N, Cloutier GJ, Cadena SM, et al. Resistance training and timed essential amino acids protect against the loss of muscle mass and strength during 28 days of bed rest and energy deficit. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):241–8
- [Caiani16] Caiani EG, Martin-Yebra A, Landreani F, Bolea J, Laguna P, Vaïda P. Weightlessness and Cardiac Rhythm Disorders: Current Knowledge from Space Flight and Bed-Rest Studies. *Front Astron Space Sci*. 2016. 3:27
- [Carrillo15] Carrillo ER, Díaz PMJA, Peña PCA, et al. Efectos fisiológicos en un ambiente de microgravedad. *Rev Fac Med UNAM* 2015; 58 (3)
- [Clément16] Clément G, Paloski WH, Rittweger J, et al. Centrifugation as a countermeasure during bed rest and dry immersion: What has been learned? *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016; 16(2): 84–91
- [Convertino09] Convertino VA. Status of cardiovascular issues related to space flight: implications for future research directions. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 169(Suppl 1): S34–S37
- [Cox02] Cox JF, Tahvanainen KU, Kuusela TA et al. Influence of microgravity on astronauts' sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre. *J Physiol*. 2002; 538(1): 309–320
- [Crucian09] Crucian BE, Stowe RP, Mehta SK, et al. Immune status, latent viral reactivation, and stress during long-duration head-down bed rest. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(5, Section II Suppl):A37–44
- [Cucinotta06] Cucinotta FA, Durante M. Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings. *Lancet Oncol* 2006; 7:431–5
- [deBoer08] de Boer MD, Seynnes OR, di Prampero PE, et al. Effect of 5 weeks horizontal bed rest on human muscle thickness and architecture of weight bearing and non-weight bearing muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104(2):401–7
- [D'Aunno03] D'Aunno, D.S., Dougherty, A.H., De Block, H.F., Meck, J.V., 2003. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *Am. J. Cardiol.* 91, 494–497
- [Eckberg16] Eckberg DL, Diedrich A, Cooke WH et al. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. *J Physiol*. 2016;594(19):5629-46
- [Edenbrandt88] Edenbrandt L, Pahlm O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol*. 1988; 21(4):361-367

- [Ertl00] Ertl AC, Diedrich A, Biaggioni I. Baroreflex dysfunction induced by microgravity: potential relevance to postflight orthostatic intolerance. *Clin Auton Res.* 2000;10(5):269–77
- [Ertl02] Ertl, AC, Diedrich A, Biaggioni I et al. Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space. *J Physiol.* 2002; 538(1): 321–329
- [ESA13] ESA Folleto: *Bedrest. Resting for science*. ESA Comunication Office. 2013
- [ESA15] 60 days and 60 nights... in bed [http://www.esa.int/Our\\_Activities/Human\\_Spaceflight/Bedrest\\_studies/60\\_days\\_and\\_60\\_nights\\_in\\_bed](http://www.esa.int/Our_Activities/Human_Spaceflight/Bedrest_studies/60_days_and_60_nights_in_bed) Publicado el 28 de agosto de 2015. Consultado el 19 de junio de 2017
- [ESA17] What is ESA? [http://www.esa.int/About\\_Us/Welcome\\_to\\_ESA/What\\_is\\_ESA](http://www.esa.int/About_Us/Welcome_to_ESA/What_is_ESA) Actualizado el 11 de mayo de 2017. Consultado el 1 de junio de 2017
- [Fortney11] Fortney SM, Schneider VS, Greenleaf JE. The physiology of bed rest. *Compr Physiol.* 2011;2011:889–939
- [García00] García J, Serrano J, Del Castillo S, Cantalapiedra JL, Villacastín J, Almendral J et al. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000;53: 440-452
- [Guyton06] Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Elsevier Saunders, 2006
- [Hamilton12] Hamilton DR, Sargsyan AE, Garcia K et al. Cardiac and vascular responses to thigh cuffs and respiratory maneuvers on crewmembers of the International Space Station. *J Appl Physiol.* 2012, 112: 454–462
- [Hargens09] Hargens, AR, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;169 Suppl 1:S30-3
- [IAA14] International Academy of Astronautics. *Guidelines for Standardization of Bed Rest Studies in the Spaceflight Context*. IAA, 2014
- [Inoue13] Inoue N, Tachibana S. An isolation and confinement facility for the selection of astronaut candidates. *Aviat Space Environ Med.* 2013;84(8):867–71
- [ISECG13] ISECG. *Benefits Stemming from Space Exploration*. DIANE Publishing Company, 2013
- [Kakurin76] Kakurin LI, Lobachik VI, Mikhailov VM, Senkevich YA. Antiorthostatic hypokinesis as a method of weightlessness simulation. *Aviat Space Environ Med.* 1976;47(10):1083–6
- [Karemaker07] Karemaker J, Giosolf J, Stok W, van Montfrans G. 24-hr blood pressure in HDT-bed rest and short-lasting space flight. *J Gravit Physiol.* 2007;14(1):49–50
- [Karmali08] Karmali F, Shelhamer M. The dynamics of parabolic flight: flight characteristics and passenger percepts. *Acta Astronaut.* 2008;63(5–6):594–602
- [Katz11] Katz, AM. *Physiology of the heart*. Lippincott Williams and Wilkins, 2011

## Referencias

- [Kenny86] Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986; 1: 1352-1355
- [Koppelmans16] Koppelmans V, Bloomberg JJ, Mulavara AP, Seidler RD. Brain structural plasticity with spaceflight. *npj Microgravity*. 2016; 2(1), 2
- [Kramer12] Kramer LA, Sargsyan AE, Hasan KM, Polk JD, Hamilton DR. Orbital and Intracranial Effects of Microgravity: Findings at 3-T MR Imaging. *Radiology*. 2012;263:3, 819-827
- [Kramer17] Kramer A, Kümmel J, Mulder E, Gollhofer A, Frings-Meuthen P, Gruber M. High-Intensity Jump Training Is Tolerated during 60 Days of Bed Rest and Is Very Effective in Preserving Leg Power and Lean Body Mass: An Overview of the Cologne RSL Study. *PLOS ONE*, 2017, 12(1)
- [LeBlanc00] LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1(2):157-160
- [LeBlanc13] LeBlanc A, Matsumoto T, Jones J et al. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. *Osteoporos Int*, 2013;24(7), 2105-2114
- [Legner04] Legner K. Humans in Space &Space Biology. *Seminars of the United Nations Programme on Space Applications*. Selected Papers from Activities Held in 2003. United Nations, New York, 2004
- [Levine02] Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC et al. Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight. *J Physiol*. 2002; 538(1):331-40
- [Li17] Li XT, Yang CB, Zhu YS et al. Moderate exercise based on artificial gravity preserves orthostatic tolerance and exercise capacity during short-term head-down bed rest. *Physiol Res*. 2017
- [Llewellyn11] Llewellyn A. Real participatory exploration: NASA's bed rest analog study (Interview with @Pillownaut). <https://open.nasa.gov/blog/real-participatory-exploration-nasas-bed-rest-analog-study-interview-with-pillownaut/> Publicado el 22 de septiembre de 2011. Consultado el 19 de junio de 2017
- [Lugg05] Lugg DJ. Behavioral health in Antarctica: implications for long-duration space missions. *Ariat Space Environ Med*. 2005;76(6 Suppl):B74–7
- [Martin-Yebra12] Martin-Yebra A, Monasterio V, Pellegrini A, Laguna P, Caiani E, Martinez JP. "Effect of simulated microgravity by head-down bed rest on T wave alternans," 2012 *Computing in Cardiology*, Krakow, 2012, pp. 377-380
- [Martínez04] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP., and Laguna P. A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, no. 4, pp. 570 81, April 2004
- [Montgomery93] Montgomery LD. Body volume changes during simulated microgravity. II: comparison of horizontal and head-down bed rest. *Ariat Space Environ Med*. 1993;64:899–904

[Mulroney11] Mulroney SE, Myers AK. *Netter Fundamentos de Fisiología*. Elsevier Saunders. 2011

[NASA11] Microgravity effects on human physiology: Circulatory system. [https://www.nasa.gov/audience/foreducators/mathandscience/controlcenter/Prob\\_CircSystem\\_detail.html](https://www.nasa.gov/audience/foreducators/mathandscience/controlcenter/Prob_CircSystem_detail.html) Actualizado el 15 de julio de 2011. Consultado el 19 de junio de 2017

[NASA15] What is microgravity? <https://www.nasa.gov/audience/forstudents/5-8/features/nasa-knows/what-is-microgravity-58.html> Actualizado el 31 de julio de 2015. Consultado el 19 de junio de 2017

[NASA17] NASA Analog Missions Overview. <https://www.nasa.gov/analogs/types-of-analogs> Actualizado el 14 de febrero de 2017. Consultado el 19 de junio de 2017

[Navasiolava11] Navasiolava NM, Custaud MA, Tomilovskaya ES et al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur J Appl Physiol*, 2011;111(7):1235–1260

[Nicogossian16] Nicogossian AE, Williams, DR., Williams RS, Schneider VS. *Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice*. New York: Springer, 2016:441-61

[O'Flaherty00] O'Flaherty EJ. Modeling Normal Aging Bone Loss, with Consideration of Bone Loss in Osteoporosis. *Toxicol Sci*. 2000; 55(1): 171-188

[Olabi02] Olabi AA, Lawless HT, Hunter JB, Levitsky DA, Halpern BP. The effect of microgravity and space flight on the chemical senses. *J Food Sci*. 2002;67(2):468–78

[Pavy-LeTraon07] Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). *Eur J Appl Physiol*, 2007. 101, 143-194

[Polyanin07] Polyanin AD, Manzhirov AV. *Handbook of Mathematics for Engineers and Scientists*. Chapman & Hall, 2007

[Pomeranz85] Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 1985;248(1), H151-H153

[Priori02] Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P. Task force on sudden cardiac death, European Society of Cardiology. *Europace* 2002, 4(1), 3-18

[Pueyo04] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, Bayes de Luna A, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004; 51(9):1511-1520

[Pueyo09] Pueyo E, Martínez JP, Laguna P. Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram. *Phil. Trans. R. Soc. A*. 2009. 367,213-233

[Rangayyan02] Rangayyan RM. *Biomedical Signal Analysis*. IEEE Press, New York, 2002

[Reschke09] Reschke MF, Bloomberg JJ, Paloski WH, Mulavara AP, Feiveson AH, Harm DL. Postural reflexes, balance control, and functional mobility with long-duration head-down bed rest. *Ariat Space Environ Med*. 2009;80((5, Section II Suppl)):A45–54

## Referencias

- [RAE] *Diccionario de la lengua española*. 23<sup>a</sup> Edición. Real Academia Española; 2014
- [RANM] *Diccionario de términos médicos*. Real Academia Nacional de Medicina. Editorial Médica Panamericana. 2012
- [Rizas14] Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity–associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1770-1780
- [Royo98] Royo MP, Laguna P. Cancelación de variaciones de línea de base en el ECG: Estudio comparativo de diferentes técnicas, *XVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (1998) 135–138
- [Schneider03] Schneider SM, Amonette WE, Blazine K et al. Training with the International Space Station interim resistive exercise device. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(11), 1935-1945
- [Sörnmo05] Sörnmo L, Laguna P. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier, Amsterdam, 2005
- [Sörnmo06] Sörnmo L, Laguna P. *Electrocardiogram (ECG) Signal Processing*, vol. 2, M. Akay, Ed. New York: Wiley, 2006
- [Teodorovich16] Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today - state of the art. *World J Cardiol*. 2016;8(3):277-282.
- [VanOmbergen17] Van Ombergen A., Demertzi A., Tomilovskaya E. et al. The effect of spaceflight and microgravity on the human brain. *J Neurol* 2017
- [Watanabe75] Watanabe Y. Purkinje repolarization as a possible cause of the U wave in the electrocardiogram. *Circulation*, 1975; 51: 1030–1037
- [Watenpaugh96] Watenpaugh DE, Hargens AR. The Cardiovascular System in Microgravity. *Handbook of Physiology, Environmental Physiology*. New York: Oxford university Press, 1996
- [Watenpaugh07] Watenpaugh DE, O'Leary DD, Schneider SM et al. Lower body negative pressure exercise plus brief postexercise lower body negative pressure improve post-bed rest orthostatic tolerance. *Journal of Applied Physiology*, 2007;103(6), 1964-1972.
- [Webster10] Webster JG. *Medical Instrumentation. Application and Design*. John Wiley & Sons, New York, 2010
- [West91] West J. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, Williams and Wilkins, Eds. Ed. Médica Panamericana, 1991
- [Williams09] Williams D, Kuipers A, Mukai C, Thirsk R. Acclimation during space flight: effects on human physiology. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(13):1317-1323
- [Wood05] Wood J, Schmidt L, Lugg D, Ayton J, Phillips T, Shepanek M. Life, survival, and behavioral health in small closed communities: 10 years of studying isolated Antarctic groups. *Aviat Space Environ Med*. 2005;76(6, Sec. 2):89–93

## Referencias

[Zygmunt10] Zygmunt A, Stanczyk, J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010 Mar 1; 6(1): 11–18