UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE
TELECOMUNICACIÓN

NUEVOS MÉTODOS NO INVASIVOS PARA EL
ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL
EN RECIÉN NACIDOS

TESIS DOCTORAL

JOAN RIERA BANAL
Ingeniero de Telecomunicación

2017

**DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA FOTÓNICA Y
BIOINGENIERÍA**

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE
TELECOMUNICACIÓN**

**NUEVOS MÉTODOS NO INVASIVOS PARA EL
ESTUDIO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN
RECIÉN NACIDOS**

Autor:

Joan Riera Banal

Ingeniero de Telecomunicación

Tutores:

José Javier Serrano Olmedo

Doctor Ingeniero de Telecomunicación

Adelina Pellicer Martínez

Doctora en Medicina

2017

Tribunal nombrado por el Magnífico y Excelentísimo Sr. Rector de la Universidad Politécnica de Madrid.

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Suplentes:

Realizado el acto de defensa y lectura de la tesis el día 19 de septiembre de 2017 en Madrid, acuerda otorgarle la calificación de:

El Presidente

Los Vocales

El Secretario

RESUMEN

Los mecanismos que subyacen a la lesión estructural del cerebro del recién nacido son complejos, siendo particularmente importantes los primeros días tras el nacimiento, donde se produce la adaptación circulatoria o circulación transicional. La mayoría de las lesiones cerebrales en el recién nacido críticamente enfermo, particularmente el prematuro, son muy precoces.

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) se define como la capacidad de mantener un FSC inalterado dentro de un rango de valores de presión arterial (meseta de autorregulación del FSC). La pérdida de autorregulación condena al recién nacido a los llamados patrones de perfusión fluctuantes, o lo que es lo mismo, a los fenómenos de isquemia-reperfusión, que son determinantes principales del daño estructural del cerebro (principalmente lesión hemorrágica), causando muerte o discapacidad en los casos graves. De ahí el interés de conocer, en tiempo real, el estado del FSC en el contexto clínico, y la capacidad de autorregulación del FSC ante los cambios circulatorios sistémicos.

En la actualidad, no existe un dispositivo para la medición del FSC de manera fiable y no invasiva. En su lugar, existen métodos para la medición de la saturación cerebral de oxígeno. Si el contenido de oxígeno en sangre es constante, podemos obtener una medida proporcional del flujo utilizando la saturación cerebral de oxígeno.

Este estudio tiene como objetivo desarrollar un método matemático para el análisis de la autorregulación del FSC y su aplicación en el contexto clínico. El objetivo finalista es mejorar la capacidad predictiva del pronóstico de los pacientes respecto a los métodos de estudio de autorregulación previamente publicados, lo que nos servirá de adjuvante en el manejo clínico de los recién nacidos críticos.

Para poder realizar el modelado del proceso autorregulatorio con éxito, es necesario disponer de las señales sincronizadas en tiempo, sin artefactos y que sean representativas del estado del recién nacido. Requiere de un proceso de selección de los periodos de tiempo donde las señales disponibles presenten unas características predefinidas que garanticen su fiabilidad y que se adecúen a los requisitos del sistema utilizado para su modelado. Este proceso debe estar bien definido, ser autónomo e imparcial.

Las herramientas matemáticas para la representación de la dependencia presión arterial-FSC nos permite obtener un indicador del estado de autorregulación. Esta dependencia se produce en un rango de frecuencias determinado, lo que condicionará el modelo elegido para el análisis. Además, sólo se podrá garantizar la dependencia entre señales si ésta se produce en instantes de tiempo próximos. Por este motivo, es importante que el sistema permita analizar la dependencia de las señales en tiempo.

Nuestra propuesta de modelo analítico, BiAR-COH, contempla el dominio del tiempo y la representación en frecuencia para el análisis de la dependencia entre señales biológicas. Con este método hemos sido capaces de identificar, en una población de recién nacidos de edad gestacional inferior a las 31 semanas completas durante la circulación transicional, a los pacientes con bajo flujo en vena cava superior, que es un estimador del FSC, y que asocia muerte y discapacidad. Además, el método BiAR-COH ha mostrado una buena capacidad predictiva de hemorragia intraventricular grave e infarto hemorrágico periventricular, así como de mortalidad en esta población de riesgo.

El proceso de autorregulación implica una independencia del flujo a los cambios en la presión. Por lo tanto, la interpretación mecanicista de la dependencia, es decir, el análisis de la influencia que ejerce la presión sobre el flujo en el caso de pérdida de la autorregulación, es muy relevante. Para realizar este análisis se ha utilizado el método PDC, que permite analizar la causalidad de la influencia.

ABSTRACT

The mechanisms underlying structural brain damage in the newborn are complex. The first days after a baby is born are critical, due to adaptative circulatory changes or transitional circulation, that takes place within this time frame. Most brain lesions in the high-risk infant, particularly the preterm infant, occur early after birth.

Cerebral blood flow (CBF) autoregulation is the capacity to maintain CBF unaltered within a range of blood pressure values (autoregulatory plateau). Impaired autoregulation lead to fluctuating CBF patterns in the newborn, i.e. ischemia-reperfusion patters, which are the main determinants of brain injury, particularly the haemorrhagic lesions, leading to death or disability in the most severe cases. Therefore, the focus of interest is on real-time CBF status and autoregulation capacity in the sick newborn at risk of systemic circulatory failure.

Currently, there is no method for non-invasive, and reliable CBF measurement. Alternatively, we use the cerebral tissue oxygen saturation (rStO₂) as a proxy of CBF, providing the cerebral oxygen content remains constant.

This study aims to develop a mathematical model to analyse the CBF autoregulation capacity to be used in the clinical ground. The objective is improving the predictive capacity to assess the patient's autoregulation status respect to previously reported methods that will help the clinician in the management of the high-risk newborn.

For a successful development of this model the signals are synchronized in time, artefacts are removed, and reliably represent the patient's status. For that purpose, a systematic approach to epoch's selection, that include predefined criteria of reliability that satisfy system's modelling, is required. The process has to be defined, and must be autonomous and fair.

The mathematical tools to represent signal dependency between blood pressure and CBF allow to derive an indicator of the autoregulation status. The dependency is found within a defined frequency band, so that the model used should fit this requirement. In addition, the dependency between two signals can only be confirmed if the observed signal changes are close in time. For that reason, the system should allow the analysis in the time domain.

The proposed analytical model, BiAR-COH, considers both, the time and the frequency domain, to explore biological signal dependency. This method has enabled us to classify the patients according to the superior vena cava flow status, which is an estimator of CBF that correlates with patients' outcome, in a population of newborns of less than 31 completed weeks of gestation during transitional circulation. The BiAR-COH method has shown a good predictive capacity for severe intraventricular haemorrhage and periventricular haemorrhagic infarction, and death.

The autoregulation process demands independency of CBF respect to blood pressure changes. Accordingly, the mechanistic interpretation of dependency, that is, the analysis that documents the influence of blood pressure signal on the flow signal in case of impaired autoregulation capacity, would be extremely relevant. To perform these analyses, the PDC method has been used to derive causality on signal influence.

Agradecimientos

Al servicio de neonatología del Hospital de La Paz de Madrid, muy especialmente a todo el equipo que, de manera directa o indirecta ha contribuido en la realización de esta tesis. Por permitir formar parte de esta gran familia. A Fernando y a Lina por todo.

A la fundación IdiPAZ y a la RedSAMID (RD08/0072/9918 y RD12/0026/0004) por su gran labor al soporte en la investigación y el desarrollo, que mediante el Instituto Carlos III, han permitido la financiación de este proyecto. Al departamento de bioestadística de La Paz, por su gran ayuda. Al Centro de Tecnología Biomédica de la UPM por crear el máster y el doctorado y su gran labor investigadora y de formación.

A mis directores de tesis por el enorme soporte y confianza depositada, en lo laboral y en lo personal.

A mis familia, por haberme brindado la oportunidad de estudiar y todo el apoyo incondicional que me han dado. Por su dedicación y esfuerzo.

A MIS PADRES

Tabla de contenido

Resumen	ii
Abstract.....	iv
Agradecimientos.....	viii
Listado de figuras	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Introducción general de la problemática	1
1.1.1. Fisiopatología de la Circulación Transicional.....	1
1.1.2. Circulación y oxigenación cerebral	3
1.2. Por qué debemos estudiar la autorregulación del FSC	4
1.3. Estado del arte	5
1.4. Fisiología de la oxigenación y circulación	6
1.4.1. La sangre.....	6
1.4.2. Transferencia de oxígeno	7
1.4.3. Transporte y consumo de oxígeno	8
1.4.4. Sistema circulatorio	12
1.4.5. Principios básicos de la función circulatoria	18
1.4.6. Determinantes del flujo sanguíneo	19
1.5. Control del flujo sanguíneo a los órganos/tejidos.....	21
1.5.1. Mecanismos de control agudo del flujo sanguíneo.	21
1.5.2. Autorregulación de presión	22
1.6. Métodos de medida de los componentes que actúan en la autorregulaci..	25
1.6.1. Medición de la presión arterial.....	25
1.6.2. Medición del flujo sanguíneo mediante espectroscopía cercana al infrar..	28
1.6.3. Otras técnicas de medición del flujo sanguíneo	37
1.7. Análisis de señales biológicas y su relación	41
1.7.1. Correlación	41
1.7.2. Función de transferencia (Ganancia)	42
1.7.3. Coherencia	43
1.7.4. Modelo autorregresivo.....	44
1.8. Justificación del estudio	45
2. Hipótesis y objetivos.....	49
2.1. Hipótesis	49
2.2. Objetivos	49
2.2.1. Objetivo general para la herramienta.....	49
2.2.2. Objetivo general para la selección de ventanas.....	50
2.2.3. Objetivo general para el modelo matemático.....	50
2.2.4. Objetivo general para el análisis de dependencia	51

3. MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO.....	53
3.1. Métodos matemáticos de análisis propuestos.....	53
3.1.1. Test de Causalidad de Granger	53
3.1.2. BiAR-COH	56
3.1.3. PDC.....	60
3.2. Test de estacionariedad	61
3.2.1. Test Aumentado de Dickey-Fuller	62
3.2.2. Test KPPS	62
3.3. Orden del modelo Autorregresivo	63
3.3.1. Criterio de información de Akaike	64
3.3.2. Criterio de información Bayesiano	65
4. APLICACIÓN DE LOS MODELOS ANALÍTICOS AL CONTEXTO CLÍNICO	67
4.1. Monitorización ecocardiográfica	67
4.2. Monitorización de oximetría cerebral y otras variables fisiológicas.....	68
4.3. Estudios de Ultrasonografía-Doppler cerebral	68
4.4. Análisis de datos	69
4.5. Estadística	72
5. RESULTADOS	75
5.1. Análisis por ventana	77
5.1.1. Análisis de dependencia entre señales.....	77
5.1.2. Análisis de causalidad.....	80
5.1.3. Otros resultados.....	82
5.2. Análisis por paciente	83
5.2.1. Análisis de dependencia	83
5.2.2. Análisis de causalidad.....	85
6. DISCUSIÓN	87
6.1. Desarrollo del software para el registro continuo de datos	87
6.2. Aspectos relativos a los registros para los análisis se autorregulación	89
6.3. Resultados de la aplicación de los métodos propuestos para el análisis de autorregulación del FSC al contexto clínico.....	92
7. CONCLUSIONES	99
7.1. Trabajo futuro	99
8. BIBLIOGRAFÍA.....	101
9. ANEXOS.....	107
9.1. Anexo 1.....	107
9.2. Anexo 2.....	113

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Representación esquemática de la circulación fetal. La sangre procedente de la vena cava inferior (sangre oxigenada de la placenta) prácticamente en su totalidad es derivada a través de foramen ovale hacia la aurícula izquierda. La sangre procedente de la cava superior (sangre desoxigenada) fluye hacia el ventrículo derecho y de ahí, a través del conducto arterioso, a la aorta, evitando en su mayoría el paso por el pulmón fetal. Por tanto, la sangre del territorio sistémico fetal es una mezcla de sangre venosa (ventrículo derecho) y arterializada (ventrículo izquierdo). RA, aurícula derecha, LA, Aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo. 2
- Figura 2. Retos de la circulación transicional. Tras la sección de los vasos umbilicales y la insuflación pulmonar, se produce un incremento de la resistencia vascular sistémica y caída progresiva de la resistencia vascular pulmonar, coincidiendo con el aumento del contenido arterial de oxígeno. La insuflación pulmonar (con repercusión potencial sobre las estructuras vasculares del mediastino) y la limitación intrínseca del miocardio inmaduro a la relajación diastólica, pueden comprometer la precarga del ventrículo derecho. El aumento de la resistencia vascular sistémica determinará el aumento de la postcarga ventricular. Ante la limitada reserva contráctil del miocardio, no es infrecuente el compromiso circulatorio y una inadecuada distribución del flujo sanguíneo y oxígeno a los tejidos. SVC (soporte cardiovascular) (Pellicer A 2014, con permiso)..... 3
- Figura 3. Representación de la relación entre el transporte de O_2 (DO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2). Mostrando las distintas franjas con tendencia progresiva..... 10
- Figura 4. Representación de la curva de disociación de la Hb frente a la de la mioglobina, donde se muestra el punto de corte de la P50..... 12
- Figura 5. Representación esquemática de los diferentes componentes del árbol vascular y sus características histológicas, según la categoría del vaso. (Kelvinsong, bajo licencia CC) 13
- Figura 6. Representación de la biofísica de la presión arterial, flujo y resistencia a nivel del árbol vascular. 15
- Figura 7. Representación del lecho capilar y sus componentes, además de los diferentes métodos de intercambio de fluidos y solutos a dicho nivel. 17

Figura 8. Determinantes de la circulación sanguínea a nivel de un territorio: interacción entre el gradiente de presión, la resistencia vascular y el flujo sanguíneo.	20
Figura 9. Representación de la curva presión-flujo a nivel del lecho vascular en situación basal, con estimulación (aumento del tono en la pared, vasoconstricción) y sin estimulación simpática (disminución del tono en la pared, vasodilatación).....	23
Figura 10. Gráfico representativo de la meseta de autorregulación del flujo sanguíneo: existe un rango variable de presión de perfusión dentro del cual el flujo sanguíneo al órgano se mantiene prácticamente constante.....	24
Figura 11. Espectro de absorción de la hemoglobina. A 800nm, la absorción de la hemoglobina oxigenada (HbO ₂) y la Hb reducida (Hb _r) es equivalente (punto isobéptico), lo que se utiliza para calcular la concentración de hemoglobina, independientemente de su oxigenación.	30
Figura 12. Esquema representativo de las distintas trayectorias de la luz en función de la configuración emisor-receptor utilizada. A: Trayectoria rectilínea, mediante transiluminación B: trayectoria curva, utilizada en sistemas de dispersión.	32
Figura 13. La figura representa la configuración de un sistema de espectroscopia de resolución espacial, donde se pueden observar el emisor y tres detectores, colocados muy próximos entre sí.	33
Figura 14. Descripción de la tecnología utilizada por los oxímetros Nonin e InVivo	35
Figura 15. Representación esquemática de un medidor de flujo perivascular.....	37
Figura 16. Relación entre la cantidad de ventanas obtenidas respecto de su longitud (eje izquierdo). Porcentaje del tiempo total que representan las ventanas seleccionadas (eje derecho).	75
Figura 17. Representación de la capacidad predictiva del bajo FVCS de los diferentes métodos de análisis de dependencia de señales. Donde las cajas blancas muestran los resultados de BiAR-COH y las cajas rayadas la COH.....	78
Figura 18. Curvas ROC para los diferentes clasificadores de los métodos de estudio de la dependencia de señales y el FVCS. Línea negra BiAR-COH, línea discontinua	79
Figura 19. Curva ROC para el FVCS y los predictores de causalidad. Línea negra representando el análisis PDC _{PAM>rStO₂} , línea discontinua PDC _{rStO₂>PAM} , y línea gris PDC ^{GA} _{PAM>rStO₂}	81

Figura 20. Curva ROC para el FVCS y los predictores de causalidad corregidos por la EG. Línea negra $PDC_{PAM>rStO_2}$, línea discontinua $PDC_{rStO_2>PAM}$, y línea gris $PDC_{PAM>rStO_2}^{GA}$	82
Figura 21. Capacidad de predicción a nivel de paciente de la hemorragia intraventricular grave. Las cajas blancas, pBiAR-COH; las cajas rayadas, pCOH.....	84
Figura 22. Capacidad de predicción de muerte a nivel de paciente. Cajas blancas, pBiAR-COH; cajas rayadas, pCOH.....	84
Figura 23. Capacidad predictiva de la $pPDC_{PAM>rsto2}^{GA}$ para clasificar el fallo circulatorio precoz, la hemorragia intracraneal grave y la muerte.	86
Figura 24 Dos ejemplos de ventana donde existe una dependencia (A) y donde no existe dependencia (B) [línea gris $rStO_2$, línea negra PAM] . (C) y (D) representan el espectro obtenido mediante el BiAR-COH(f) [negra] y la COH(f) [gris].....	95
Figura 25. Dos ejemplos de ventana donde existe una influencia de la PAM sobre la $rStO_2$ (A) y al revés (B) [gris PAM, negra $rStO_2$] . (C) y (D) representan el espectro obtenido mediante la $PDC_{PAM>rsto2}(f)$ [negra] y la $PDC_{rsto2>PAM}(f)$ [gris]	96

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general de la problemática

Los mecanismos que subyacen en la lesión estructural del cerebro del recién nacido, y en particular del prematuro, son complejos. Algunos de estos mecanismos tienen un origen antenatal, e incluso son anteriores al momento del parto, como la respuesta inflamatoria fetal inducida por la infección ascendente. Otros, como el efecto a más largo plazo de una nutrición deficiente y fallo de medro durante los primeros meses, pueden jugar también un papel en el cerebro inmaduro vulnerable. Sin embargo, los primeros días tras el nacimiento son particularmente importantes. La adaptación circulatoria al nacer es problemática.

1.1.1. Fisiopatología de la Circulación Transicional

La mayoría de las lesiones cerebrales son perinatales o muy precoces, concretamente en el prematuro. Esto es motivado porque durante la etapa de transición de la circulación intrauterina a la extrauterina se producen importantes cambios circulatorios que pueden causar fluctuaciones en el flujo sanguíneo a los diferentes órganos. La sección del cordón umbilical y el inicio de la respiración alveolar en el recién nacido conllevan el aumento de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2), la disminución de la resistencia vascular pulmonar (aumento del calibre de los vasos pulmonares, vasodilatación pulmonar) y el aumento de la resistencia vascular sistémica (disminución del calibre de los vasos sistémicos, vasoconstricción sistémica). La sangre (gasto cardíaco) pasa a distribuirse en paralelo por los circuitos pulmonar y sistémico, y se produce el cierre de los canales fetales (foramen ovale y conducto arterioso). Todo ello conlleva una transición desde un estado de presión de oxígeno (O_2) baja (intra-útero) a un estado de normoxemia (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de la circulación fetal. La sangre procedente de la vena cava inferior (sangre oxigenada de la placenta) prácticamente en su totalidad es derivada a través de foramen ovale hacia la aurícula izquierda. La sangre procedente de la cava superior (sangre desoxigenada) fluye hacia el ventrículo derecho y de ahí, a través del conducto arterioso, a la aorta, evitando en su mayoría el paso por el pulmón fetal. Por tanto, la sangre del territorio sistémico fetal es una mezcla de sangre venosa (ventrículo derecho) y arterializada (ventrículo izquierdo). RA, aurícula derecha, LA, Aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo.

El recién nacido, tanto más cuanto más inmaduro, posee unas características histológicas y funcionales del sistema cardiovascular que lo diferencian de los seres más maduros. Esencialmente, el miocardio inmaduro presenta menos elementos contráctiles y más agua, siendo mayor la razón superficie/volumen. Como resultado de lo anterior, el sistema cardiovascular inmaduro presenta una menor capacidad contráctil frente al aumento de postcarga, y menor distensibilidad, limitando la precarga. Además, el sistema de receptores adrenérgicos es igualmente inmaduro, los estados de enfermedad conllevan la producción local de sustancias con propiedades vasomoduladoras (constricción o dilatación), así como la internalización de los receptores adrenérgicos, condicionando la respuesta al tratamiento cardiovascular (Figura 2).

Todo lo anteriormente expuesto tiene dos consecuencias de orden práctico en la rutina clínica:

- Alta prevalencia del diagnóstico de fracaso circulatorio en la etapa neonatal precoz
- Fluctuación del patrón de perfusión sistémico y: eventualmente, de la perfusión cerebral.

Figura 2. Retos de la circulación transicional. Tras la sección de los vasos umbilicales y la insuflación pulmonar, se produce un incremento de la resistencia vascular sistémica y caída progresiva de la resistencia vascular pulmonar, coincidiendo con el aumento del contenido arterial de oxígeno. La insuflación pulmonar (con repercusión potencial sobre las estructuras vasculares del mediastino) y la limitación intrínseca del miocardio inmaduro a la relajación diastólica, pueden comprometer la precarga del ventrículo derecho. El aumento de la resistencia vascular sistémica determinará el aumento de la postcarga ventricular. Ante la limitada reserva contráctil del miocardio, no es infrecuente el compromiso circulatorio y una inadecuada distribución del flujo sanguíneo y oxígeno a los tejidos. SVC (soporte cardiovascular) (Pellicer A 2014, con permiso).

1.1.2. Circulación y oxigenación cerebral

La perfusión cerebral adecuada garantiza el sustrato celular necesario (oxígeno) para los procesos metabólicos, de modo que la concentración intracelular de fosfatos de alta energía, esencialmente trifosfato de adenosina (ATP) y fosfocreatina (PCr), sea la adecuada. Por tanto, la perfusión cerebral estará regulada por la demanda metabólica del cerebro. Tanto la entrega como el consumo de oxígeno en un determinado lecho vascular pueden calcularse a partir del flujo (gasto cardiaco) y del contenido de oxígeno arterial y venoso. Cuando hay una insuficiencia de

substrato por hipoxemia (disminución del contenido de oxígeno de la sangre), isquemia (disminución del flujo sanguíneo), o ambas, se producen una sucesión de mecanismos adaptativos a nivel tisular. Así, en el cerebro, en primer lugar, se produce vasodilatación (disminución de resistencia vascular) en un intento de mantener el flujo sanguíneo. Seguidamente, el cerebro puede escapar de la hipoxia-isquemia estimulando la extracción de oxígeno de la sangre (disminución de la saturación de oxígeno de la sangre venosa). De forma similar, un aumento en la entrega de oxígeno resultará en un aumento de la saturación venosa de oxígeno. De este modo el consumo cerebral de oxígeno permanece constante. Cuando la entrega de oxígeno disminuye más allá de un punto crítico en el cual la extracción de oxígeno es máxima, su consumo empezará a decaer comprometiendo la integridad del tejido. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido establecido un valor crítico de flujo sanguíneo cerebral (FSC) que necesariamente implique lesión estructural en el recién nacido.

1.2. Por qué debemos estudiar la autorregulación del FSC

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se define como la capacidad de mantener un FSC inalterado dentro de un rango de valores de presión arterial (meseta de autorregulación del FSC). Esto es debido a la capacidad intrínseca de los vasos del cerebro a relajarse o contraerse en respuesta a diferentes estímulos, tales como el sistema simpático, presión parcial de oxígeno y carbónico, sustancias endocrinas y paracrinas, nivel de actividad, estados de enfermedad, y medicaciones, entre otros.

En diferentes modelos animales ha sido puesto en evidencia que los límites de la meseta de autorregulación varían según las especies y la madurez del individuo. Así, se desplaza hacia la izquierda en los seres más inmaduros, estando el umbral inferior de la meseta de autorregulación muy próximo a los valores promedio de presión arterial basal. De ahí que, en las etapas precoces de la vida, y sobretodo en el ser más inmaduro, la reserva vasodilatadora arterial ante la disminución de presión esté muy limitada, siendo causa de isquemia. Por el contrario, los valores extremos de la meseta hacia la derecha someten al individuo a un riesgo de sobreperfusión (llegada excesiva de sangre a un territorio).

La pérdida de autorregulación condena al recién nacido a los llamados patrones de perfusión fluctuantes, o lo que es lo mismo, a los fenómenos de isquemia-reperfusión, que son determinantes principales del daño estructural del cerebro (principalmente lesión hemorrágica), causando muerte o discapacidad en los casos graves.

El manejo clínico de estos pacientes es complejo. Es difícil determinar la necesidad de soporte circulatorio en el paciente crítico sin conocer los patrones de perfusión del cerebro, ya que el sobretratamiento podría ser perjudicial. Sería el caso del recién nacido de alto riesgo, con unos indicadores del estado de la circulación sistémica poco tranquilizadores (presión arterial baja), con autorregulación del FSC deficiente, cuya respuesta a la intervención terapéutica para aumentar la presión arterial se tradujera en un aumento no controlado del FSC, induciendo al sangrado intracraneal.

1.3. Estado del arte

Se han utilizado diferentes métodos no invasivos para el estudio de la autorregulación del FSC en recién nacidos, particularmente en la población de prematuros de alto riesgo. Estos métodos se han basado en la medición de presión arterial y un subrogado del FSC, bien mediante técnicas de Doppler o, más recientemente, espectroscopía cercana al infrarrojo (Greisen 2005). Estos métodos han mostrado inconsistencias en cuanto a la capacidad predictiva del pronóstico, esencialmente por los algoritmos y funciones matemáticas utilizadas para el análisis del fenómeno fisiológico de la autorregulación (Wong et al. 2008).

Disponemos de biomarcadores que nos orientan sobre el estado hemodinámico en general, y la circulación cerebral en particular, como la estimación del flujo sistémico mediante el flujo en vena cava superior (flujo VCS). Estudios epidemiológicos señalan que las fluctuaciones del flujo VCS asocian hemorragia intracraneal, discapacidad neurológica y muerte (Bravo et al. 2015). Esto sugiere un patrón de perfusión cerebral fluctuante asociado. Aunque se ha mostrado una buena correlación entre los patrones de flujo VCS y la oxigenación cerebral por espectroscopía cercana al infrarrojo (Edwards et al. 1993), la integridad de la capacidad fisiológica de la autorregulación del FSC y los patrones de flujo en VCS no han sido caracterizados hasta la fecha. Esto es muy importante, ya que la medición del flujo en VCS es intermitente y precisa de un operador experto (Kluckow y Evans 2000).

1.4. Fisiología de la oxigenación y circulación

1.4.1. La sangre

La sangre es una solución compuesta por solutos y células. Sus funciones pueden resumirse en:

- a) **Transporte:** transporta multitud de sustancias disueltas o unidas a diferentes componentes. En relación al sustrato transportado, la función puede clasificarse como respiratoria (gases sanguíneos), nutritiva (nutrientes) o excretora (productos de desecho).
- b) **Homeostasis:** controla el pH, temperatura, electrolitos y volumen hídrico.
- c) **Comunicación y defensa:** mediadores hormonales que intervienen en procesos de señalización; proteínas y células del sistema de defensa.

El volumen de sangre que hay en un individuo se denomina volemia, y corresponde aproximadamente a un 7-8% del peso corporal (aprox. 75 ml/kg). En el recién nacido, estos valores son superiores al 10%.

Los **eritrocitos** son las células anucleadas (disco bicóncavo) más abundantes en la sangre; su número varía en función de la edad, sexo y altura del hábitat. Su tasa de formación es muy alta, con un tiempo medio para alcanzar la madurez de 4-7 días, y presentan una vida media de 120 días. El principal factor determinante de la producción de eritrocitos es la oxigenación tisular y la hormona reguladora, la eritropoyetina. Son importantes también la vitamina B12, el ácido fólico y el hierro, cuya carencia determina un incorrecto desarrollo de la célula (células anormales o producción insuficiente).

La función básica del eritrocito es el transporte de hemoglobina (Hb) cuya concentración en dicha célula asciende al 35%.

Función de la hemoglobina: Cada molécula de O_2 se une al átomo de hierro siempre que se encuentre en estado ferroso (Fe^{++}). De este modo, cada molécula de Hb fija cuatro moléculas de O_2 . La oxidación del hierro en estado ferroso, pasando a estado férrico (Fe^{+++}), impide la unión del oxígeno; esta molécula se llama metahemoglobina. Además del O_2 , la Hb tiene gran afinidad de unión con el monóxido de carbono (CO), constituyendo la carboxihemoglobina (COHb). Una saturación de Hb con CO igual o superior al 70-80% produce la muerte.

1.4.2. Transferencia de oxígeno

La presión parcial de oxígeno (PO_2) en el aire es la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) por la presión barométrica. La FiO_2 representa el porcentaje de oxígeno del volumen total inspirado, que en el aire tiene un valor constante del 21%. A nivel del mar, con una presión media (P_b) de 760mmHg, obtenemos que la presión parcial de oxígeno es de 160 mmHg ($0.21 \times 760\text{mmHg}$); con el aumento de la altura, la presión barométrica cae, no así la FiO_2 . A nivel de las vías aéreas superiores se adiciona el vapor de agua, cuya presión a temperatura corporal normal (P_{H_2O}) es de 47 mmHg; por tanto, la presión traqueal de oxígeno resultante es 150 mmHg [$0.21 \times (760 - 47)$ mmHg].

El aire alveolar tiene una composición especial debido a varios factores:

- cada respiración sólo renueva parte del aire alveolar
- absorción constante del oxígeno del aire alveolar
- difusión constante de CO_2 desde los capilares pulmonares hacia el alveolo

Cuando el aire se desplaza de la tráquea a los alveolos, la PO_2 baja 1.2 mmHg por cada 1 mmHg de aumento de CO_2 ; es decir, que para una presión alveolar de CO_2 de 40 mmHg, la presión alveolar de oxígeno (P_{AO_2}) es de 102 mmHg. La P_{ACO_2} en el aire inspirado se considera despreciable.

Al cociente entre los mililitros de oxígeno que se adicionan a la circulación pulmonar por minuto y los ml de CO_2 que se remueven, se le llama coeficiente respiratorio (R), que, en condiciones normales, es de 0.8.

La diferencia entre la presión alveolar de oxígeno menos la presión de oxígeno en la sangre mezclada se denomina gradiente de difusión de oxígeno. Al final del capilar, sin embargo, la presión de oxígeno capilar (PaO_2) es igual a la P_{AO_2} . Hay una fracción del gasto cardiaco que no pasa por los capilares pulmonares (cortocircuito derecha-izquierda a nivel del foramen oval), reduciendo la PaO_2 de la sangre antes de su distribución en el árbol arterial.

Índices de oxigenación: reflejan mejor la transferencia del oxígeno. La relación arterio-alveolar de O_2 puede calcularse a partir del cociente: PaO_2/P_{AO_2} .

La capacidad del pulmón para realizar el intercambio de gases se puede medir mediante la ecuación de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($D_{A-a}O_2$). Su valor

está influido por la FiO_2 respirada, el contenido en O_2 en la sangre venosa mixta y la afinidad de la Hb por el O_2 .

$$D_{A-a}O_2 = P_AO_2 - P_aO_2 = FiO_2 \cdot (P_b - P_{H_2O}) - \frac{PaCO_2}{R} - PaO_2 \quad E.1$$

Con el aumento de la FiO_2 la $D_{(A-a)}O_2$ aumenta hasta alcanzar una meseta con una FiO_2 de 0.6. Dicha diferencia puede exceder los 100 mmHg con una FiO_2 de 1.

1.4.3. Transporte y consumo de oxígeno

Capacidad de transporte de oxígeno:

El O_2 que difunde desde los alveolos a la sangre capilar se disuelve en el plasma. En esta forma disuelta se transportan 0.3mL de O_2 /100 ml de sangre. Esta cantidad es insuficiente para cubrir las necesidades del oxígeno del organismo (250 ml de O_2 /min). Sin embargo, es importante, ya que determina la pO_2 en plasma de la que dependerá la forma fundamental de transporte. El 98% del oxígeno se transporta unido a la Hb. De esta forma se transportan 20 ml de O_2 /100 ml de sangre. La unión del oxígeno a la Hb es reversible y dependerá de la presión parcial de oxígeno en sangre, es decir, del oxígeno que va disuelto en el plasma.

La hemoglobina total (Hb_{total}) es la suma de las concentraciones del resto de Hb.

$$Hb_{total} = Hb_{O_2} + Hb_r + Hb_{CO} + Hb_{Met} \quad E.2$$

Donde Hb_{O_2} es la hemoglobina oxigenada, Hb_r la reducida, Hb_{CO} es la carboxihemoglobina y Hb_{Met} es la metahemoglobina.

Saturación de oxígeno

La saturación de Hb es la proporción entre el contenido de oxígeno y la máxima capacidad de unión. Representa el porcentaje de hemoglobina oxigenada en relación a la cantidad de hemoglobina total capaz de transportar oxígeno, y se expresa en %. (E.3)

$$SO_2 = \frac{Hb_{O_2}}{Hb_R} \cdot 100 \quad E.3$$

La sangre arterial está habitualmente saturada con oxígeno (SaO_2) al 97%, mientras que la sangre venosa (SvO_2) lo está al 75%.

Contenido de oxígeno

Expresa la cantidad del mismo que está presente en 100 ml de sangre, tanto unido a la hemoglobina como disuelto en el plasma. El cálculo del oxígeno a nivel de los lechos arteriales (CaO_2) se obtiene mediante (E.4).

$$CaO_2 = 1.34 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0.0031 \cdot PaO_2 \quad E.4$$

Igualmente, podemos inferir el contenido de oxígeno a nivel de los lechos venosos (CvO_2) y a nivel de los capilares (CcO_2).

Transporte de oxígeno (DO_2)

Corresponde a la cantidad de oxígeno transportada por minuto, que depende del gasto cardiaco (GC) y del contenido de oxígeno en sangre (E.5).

$$DO_2 = GC \cdot CaO_2 \quad E.5$$

Consumo de oxígeno (VO_2)

Refleja la cantidad de oxígeno de la circulación sistémica extraída por los tejidos. Por tanto, es función del GC y de la diferencia de la concentración de oxígeno entre la sangre arterial y la venosa, y se calcula según la formula (E.6)

$$VO_2 = GC \cdot (CaO_2 - CvO_2) = GC \cdot 1.34 \cdot Hb(SaO_2 - SvO_2) \quad E.6$$

Saturación venosa mixta de oxígeno

Marca la relación entre el aporte (DO_2) y el consumo (VO_2) de oxígeno a nivel de los tejidos (E.7).

$$SvO_2 = DO_2 / VO_2 \quad E.7$$

Depende, por tanto, del GC, la Hb y la SaO_2 de forma directa; y es inversamente proporcional al VO_2 . En ausencia de cambios en el nivel de Hb, de SO_2 o de VO_2 , un valor de SvO_2 inferior al 60% indica una utilización importante de las reservas de extracción de oxígeno, y un valor inferior al 40% refleja una hipoxia tisular severa.

La SvO₂ puede también aumentar, interpretándose como un aumento del GC, de la Hb, de la SaO₂, o un descenso del consumo. En este último caso (descenso de VO₂), podríamos estar ante situaciones pre-mortem, es decir, un ascenso de valor de SvO₂ no siempre tiene un significado positivo.

Fracción de extracción de oxígeno

Es la relación entre la extracción de oxígeno por parte de los tejidos y el aporte total. Se expresa como la relación entre VO₂ y DO₂. También se puede representar mediante las saturación arterial y venosa.

$$EFO = \frac{VO_2}{DO_2} \cdot 100 = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2} \quad E.8$$

El valor normal es del 20-30%, lo que indica que entre un 20% y un 30% de oxígeno entregado a los capilares llega al interior de los tejidos. La extracción de oxígeno puede variar dentro de unos límites en función de las necesidades tisulares (puede aumentar hasta un 50-60%) y del aporte de oxígeno (EFO aumenta si DO₂ disminuye) (Figura 3).

Figura 3. Representación de la relación entre el transporte de O₂ (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂). Mostrando las distintas franjas con tendencia progresiva.

Cuando el DO_2 disminuye por debajo de lo normal (bajo gasto, anemia, desaturación de oxígeno) la EFO aumenta proporcionalmente, de forma que VO_2 se mantiene constante. Cuando la EFO alcanza su nivel máximo (60-70%), posteriores descensos de DO_2 se acompañan de descensos de VO_2 . En esta fase de la curva, el consumo se vuelve dependiente del aporte, denominándose transporte crítico de oxígeno (DO_2 crítico). En este punto, la producción energética de las células queda limitada por el oxígeno.

Liberación tisular de oxígeno

Está determinada por la diferencia en la presión parcial de oxígeno entre los capilares y la célula, así como por la afinidad de la Hb para el oxígeno. Esto se representa mediante una curva.

Curva de disociación de la hemoglobina

La relación entre la PaO_2 y la saturación de la Hb por el oxígeno (cantidad de O_2 transportado) se representa mediante la curva de disociación. Ésta tiene una forma sigmoidea, ya que la afinidad de la Hb por el oxígeno no es lineal, variando en función de la PaO_2 . El grado de afinidad de la Hb con el O_2 se estima mediante el parámetro P_{50} que corresponde a la presión de oxígeno para una saturación del 50% y se sitúa en 26.85 mmHg. Si la P_{50} aumenta, la curva se desplaza hacia la derecha, lo que indica una mayor facilidad de la Hb a ceder el oxígeno o menor afinidad para captarlo. Si la P_{50} disminuye, la curva se desplaza a la izquierda, lo que implica mayor impedimento a ceder el oxígeno o mayor afinidad de captación (Figura 4).

Figura 4. Representación de la curva de disociación de la Hb frente a la de la mioglobina, donde se muestra el punto de corte de la P50.

Otros factores determinantes de este proceso son: el pH, que presenta una relación inversa con la P_{50} y, la pCO_2 , la temperatura y el difosfoglicerato, que presentan relación directa con la P_{50} .

1.4.4. Sistema circulatorio

Constituido por las arterias y las venas, tiene una gran capacidad para adaptarse a las distintas necesidades del organismo. Las paredes de los vasos (arteria, arteriola, capilar, vénulas, venas), tienen esencialmente la misma constitución: túnica íntima o endotelio, túnica media muscular rodeada de tejido elástico, y túnica adventicia de tejido conectivo que fija el vaso (Figura 5). La proporción de los diferentes componentes varía según el vaso, y así también las funciones de los mismos.

Figura 5. Representación esquemática de los diferentes componentes del árbol vascular y sus características histológicas, según la categoría del vaso. (Kelvinsong, bajo licencia CC)

1.4.4.1. Sistema arterial

Constituido por un sistema de vasos, sucesivamente ramificados, cuya pared está organizada en función de los fenómenos mecánicos que tienen que soportar. La túnica media es la más gruesa de la pared arterial.

Clasificación de las arterias:

- Arterias elásticas: a esta categoría pertenecen la arteria aorta y otras grandes arterias, todas ellas con paredes gruesas; la túnica media está formada por capas concéntricas de tejido elástico separadas por fibras lisas y tejido conectivo; la adventicia es relativamente delgada.
- Arterias musculares: son las arterias de menor calibre y las arteriolas, las cuales presentan proporcionalmente mayor cantidad de músculo liso, que permite modificaciones del radio arterial muy precisas.

Funciones de las arterias:

- Conducción: canalización de la sangre desde el corazón hasta las regiones de intercambio capilar.
- Filtro hidráulico o amortiguador de la pulsatilidad: oscilaciones de presión y flujo, generadas en el corazón, que son amortiguadas según la sangre avanza por el lecho arterial. Se realiza a nivel de las arterias de menor calibre y arteriolas. A nivel capilar, tanto la presión como el flujo sanguíneo son continuos.
- Reservorio de presión: durante la diástole del ciclo cardiaco, la pared vascular vuelve al estado de reposo, imprimiendo la energía cinética ventricular almacenada a la sangre acumulada en su interior.
- Regulador de la distribución del flujo sanguíneo, a nivel de las arteriolas o vasos de resistencia; principal vaso que puede modificar su calibre y controlar el flujo sanguíneo que llega a un determinado territorio. El control se ejerce a través de factores locales, nervios vegetativos y hormonas.

1.4.4.1.1. Presión arterial

La presión o tensión arterial es la fuerza por unidad de superficie ejercida por la sangre contra las paredes vasculares. Es el único impulso con que la sangre recorre el circuito vascular. Esta presión viene determinada por el volumen de sangre que contiene el sistema arterial y por las propiedades de las paredes. La curva de presión aórtica es el modelo tipo:

- Presión máxima o sistólica (PAS) = Eyección ventricular
- Presión mínima o diastólica (PAD) = Final de la diástole
- Presión media (PAM) = valor de presión con que la sangre llega a los tejidos o fuerza efectiva que conduce la sangre a lo largo del sistema vascular

La PAM se deriva del área bajo la curva de presión dividida por el intervalo de tiempo; se puede estimar, no obstante, por cálculos más sencillos (E.9).

$$PAM = (2 \cdot PAD + PAS) / 3 \quad E.9$$

donde tenemos que la presión arterial varía en función de la región por la que transcurre (Figura 6).

Figura 6. Representación de la biofísica de la presión arterial, flujo y resistencia a nivel del árbol vascular.

Factores determinantes de la presión arterial son aquéllos que modulan el volumen arterial, que depende del equilibrio entre el flujo de entrada de sangre hacia las arterias (GC), y el flujo de salida de sangre hacia los capilares (resistencia periférica).

El pulso arterial o presión de pulso es el resultado de las oscilaciones de presión en el vaso en la sístole (incremento de presión) y en la diástole (disminución de la presión) ventricular, que de forma cíclica genera una onda. La diferencia de presión (PAS-PAD) se denomina presión de pulso (presión diferencial).

La transmisión de la onda del pulso es debida a la columna de sangre y al componente elástico de las paredes vasculares arteriales. Al ir disminuyendo este último (menor distensibilidad) conforme el vaso es más periférico (alejado del corazón), la velocidad se acelera (5m/s en aorta; 20 m/s en arterias terminales). La relación de la velocidad de la onda del pulso y de la sangre dentro del vaso es inversa.

Circulación capilar

Realiza la última función del sistema cardiovascular: intercambio de sustancias a nivel celular. Los capilares se originan a partir de las meta-arteriolas. Éstas, derivadas de las arteriolas, conservan músculo liso en su pared de forma discontinua.

Estructura capilar

Varía dependiendo del órgano, pero típicamente está constituido por una capa de células endoteliales apoyadas sobre una membrana basal, careciendo de músculo y de fibras elásticas. En función de la disposición de las células endoteliales en el capilar, éstos se clasifican en continuos (prácticamente impermeables), fenestrados (presentan poros que pueden estar o no obturados por un diafragma, por los que pasan sustancias de mayor peso molecular), y discontinuos o sinusoides (pared completamente interrumpida, dejando grandes espacios entre las células endoteliales).

El origen del capilar está rodeado de un anillo muscular denominado esfínter precapilar, si bien no está presente en todos los territorios. No hay ninguna célula que se encuentre a una distancia superior a 20 micras de un capilar. La superficie de intercambio capilar-célula en el adulto es aproximadamente de 700 m². A nivel capilar se distribuye aproximadamente un 5% del GC.

Intercambio a nivel capilar

Se produce gracias a la velocidad enlentecida de la sangre a este nivel (0.1mm/s) siguiendo tres procedimientos (Figura 7).

- **Difusión:** transporte pasivo, regulado por la ley de Fick, merced a los gradientes de concentración a nivel del fluido intersticial.
- **Pinocitosis o transporte vesicular:** mediante vesículas que permiten realizar la endo y exocitosis.
- **Ultrafiltración:** que pretende redistribuir los líquidos extracelulares (el plasma- 3L- y el fluido intersticial -10L-). A pesar de la velocidad tan lenta de la sangre, el intercambio de nutrientes se realiza de forma rápida (1-3 s.) dada la corta longitud del capilar (0.3-1 mm).

Equilibrio de Starling: los movimientos de agua dependen de la presión hidrostática y coloidosmótica que se establecen a nivel de la pared capilar (E.10).

$$Pf = (Phc + pi) - (Phi + pc) \quad E.10$$

Donde Pf es la presión eficaz o neta de filtración, Phc es la hidrostática del capilar, Phi la hidrostática intersticial, y pc la oncótica o coloidosmótica capilar.

En el extremo arterial del capilar hay una Pf neta de 10 mmHg, es decir, facilita la filtración; en el extremo venoso del capilar, la Pf de -9 mmHg facilita la reabsorción. Del total del filtrado diario (20L), un 90% se reabsorbe a nivel veno-capilar, y el 10% será recogido por el sistema linfático.

Los mecanismos de difusión y transporte vesicular, son los más relevantes para el intercambio de nutrientes y productos de desecho.

Figura 7. Representación del lecho capilar y sus componentes, además de los diferentes métodos de intercambio de fluidos y solutos a dicho nivel.

1.4.4.2. Circulación venosa

La circulación venosa comienza a nivel de las vénulas de la microcirculación, y va convergiendo en estructuras de mayor calibre hasta terminar en las venas cavas, cuyo diámetro aproximado es de 3 cm.

Estructura de la pared

Menor contenido en fibras musculares y elásticas que las arterias, y con sección transversal elíptica y diámetro superior al de la arteria correspondiente, siendo vasos de baja resistencia. La **capacitancia** venosa es alta ya que son vasos altamente distensibles, pudiendo almacenar grandes volúmenes de sangre. Normalmente en el compartimiento venoso se alberga entre el 60% y el 70% de toda la sangre del sistema cardiovascular, la mayoría en venas de calibre <1mm de sección. La red vascular venosa es mayor que la red arterial y forma plexos venosos.

La presión venosa es más baja que la arterial; y la velocidad de la sangre más baja (10-15 cm/s). Las venas tienen válvulas (repliegues de la íntima) cada 2-4 cm, para evitar el flujo retrógrado.

Las vénulas y venas pequeñas tienen un flujo continuo a continuación del capilar. Aunque no existe pulsatilidad, en las venas próximas al corazón de calibre medio se aprecian oscilaciones de presión y flujo (pulso venoso), que reflejan las variaciones de presión de la aurícula derecha.

1.4.4.2.1. Presión venosa

La **presión venosa central** se mide a nivel de la aurícula derecha donde drenan todas las venas sistémicas, y su valor es 0 mmHg. Depende del flujo sanguíneo desde los vasos periféricos y de la capacidad del corazón de expulsar la sangre desde la aurícula derecha. Por tanto, los valores que alcanza pueden ser positivos o negativos. La **presión venosa periférica** (medida en el resto de venas) depende de la presión arterial, de la presión tisular y de la presión hidrostática o gravitatoria de la columna de sangre. El aumento de la presión venosa periférica conlleva la disminución del volumen reabsorbido en los lechos capilares, el aumento de presión en el líquido intersticial y consecuentemente, la disminución de la filtración capilar y el aumento del flujo linfático. Esto mantiene la volemia.

Retorno venoso: se define como la cantidad de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha cada minuto, empujada por un gradiente medio de presión de 10mmHg, que depende del gradiente de presión (presión venosa periférica-presión venosa central). Elementos facilitadores del retorno venoso son:

- la bomba muscular, o válvulas venosas, que garantizan que el movimiento de la sangre sea sólo hacia el corazón
- la bomba respiratoria, con la disminución de la presión intratorácica con la respiración (infra atmosférica), se produce un efecto succión sobre la sangre
- la bomba cardíaca, con efecto igualmente aspirante según la fase del ciclo cardíaco

1.4.5. Principios básicos de la función circulatoria

El **flujo sanguíneo** para cada tejido corporal está controlado de forma precisa en relación a las necesidades del mismo. Las necesidades varían en función de la actividad. De ahí que la microcirculación a nivel del órgano, en función de la reserva energética y el acúmulo de desechos, regule el tono vascular local y ajuste el flujo al nivel requerido. Así, hay algunos órganos con necesidades específicas, por cumplir misiones concretas, como la piel (termorregulación) o los riñones (eliminación de agua y desecho). A nivel del músculo esquelético, que representa el 30-40% de la

masa corporal total, el flujo sanguíneo en reposo es mínimo (4ml/100g/min) y aumenta hasta 20 veces durante el ejercicio. Esta adaptación del flujo en función de la demanda, permite evitar el exceso de trabajo del corazón.

El **gasto cardíaco** es el flujo sanguíneo total en la circulación y representa la cantidad de sangre bombeada por el corazón a la arteria aorta por minuto. El GC está regulado por el sumatorio de todos los flujos tisulares. El GC no puede incrementarse más de 4-7 veces respecto del nivel de reposo.

La regulación de la **presión arterial** es generalmente independiente del control del flujo sanguíneo local o gasto cardíaco. El sistema circulatorio está dotado de un extenso número de mecanismos que controlan la presión arterial. Estas señales contrarreguladoras, en caso de caída de presión sanguínea, producen mecanismos adaptativos consistentes en:

- cambios en la fuerza de bombeo del corazón
- contracción de los sistemas venosos, para aumentar el retorno de sangre al corazón
- constricción arteriolar, resultando en el acúmulo de sangre en las arterias
- El control a más largo plazo (horas, días) dependerá del riñón, mediante la secreción de hormonas controladoras de la presión y regulando el volumen sanguíneo

1.4.6. Determinantes del flujo sanguíneo

El **flujo** de sangre a través de un vaso es determinado por la diferencia de **presión** de la sangre entre dos extremos del vaso (gradiente de presión o fuerza que propulsa la sangre a lo largo del vaso), y el impedimento del vaso al flujo de sangre, o **resistencia** vascular (Figura 8).

Figura 8. Determinantes de la circulación sanguínea a nivel de un territorio: interacción entre el gradiente de presión, la resistencia vascular y el flujo sanguíneo.

El flujo queda determinado por el gradiente de presión, no por la presión dentro del vaso, y hace referencia a la cantidad de sangre que pasa por un determinado punto de la circulación en un periodo de tiempo definido. Generalmente se expresa en ml/min. En el recién nacido, además, se expresa en función del peso corporal.

Conductancia versus resistencia del flujo sanguíneo en un vaso. La conductancia es la medida del flujo sanguíneo en un vaso para una determinada presión diferencial, y generalmente se expresa en mm por segundo por mmHg, y es la inversa de la resistencia.

Por tanto, cambios mínimos del calibre de un vaso afectan de forma dramática a la conductancia. Esto es debido al efecto de la velocidad de la sangre en las sucesivas capas concéntricas del flujo: las capas más alejadas de las paredes van alcanzando proporcionalmente mayor velocidad. En las arterias más pequeñas, esta ventaja del flujo más rápido no existe. Dos tercios de la resistencia sistémica total se produce a nivel de las arteriolas y pequeñas arterias. El cambio de diámetro en estos vasos puede ser de hasta cuatro veces. La repercusión en el flujo, por tanto, es exponencial, según la ley de Poiseuille (E.11).

$$Flujo = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad E.11$$

Donde η es la viscosidad de la sangre y l la longitud del vaso. Así, pueden darse diferencias en el flujo sanguíneo a los órganos de hasta 100 veces, dependiendo del grado de constricción del lecho vascular en cada cual.

Resistencia a la circulación en serie y en paralelo

Las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas están montadas en serie. El flujo a través de cada uno de estos vasos es el mismo y la resistencia total al flujo sanguíneo es el sumatorio de las resistencias individuales. Por otro lado, la ramificación vascular conlleva la formación de circuitos en paralelo; la resistencia total ofrecida disminuye con el incremento de ramificaciones, en este caso, para una determinada presión de perfusión, la cantidad de sangre que circula por el sistema en paralelo es muy superior que si circulase por una vía única. Esto aumenta la conductancia del flujo sanguíneo.

$$C_{total} = C_1 + C_2 + \dots + C_n \quad E.12$$

1.5. Control del flujo sanguíneo a los órganos/tejidos

1.5.1. Mecanismos de control agudo del flujo sanguíneo.

El control agudo del flujo sanguíneo se produce gracias a los cambios rápidos de sección de los vasos de pequeño calibre (vasoconstricción o vasodilatación). El nivel de actividad metabólica y disponibilidad del oxígeno son los principales reguladores. Con el aumento del metabolismo y la disminución de la disponibilidad de oxígeno se producen localmente *sustancias vasodilatadoras* (adenosina, CO_2 , compuestos de adenosina fosfato, histamina, K^+ , H^+), cuyo aumento de concentración en el tejido condicionarán la vasodilatación de pequeños vasos.

Existe una segunda teoría o mecanismo para explicar la regulación local del flujo sanguíneo: la privación tisular de oxígeno (u otros nutrientes), lo que determina un efecto directo sobre los esfínteres precapilares.

Cuando la concentración de oxígeno se eleva por encima de un nivel crítico, los esfínteres precapilares y de la metaarteriola se cierran hasta que las células del tejido consumen el exceso de oxígeno. Cuando ya no hay exceso de oxígeno, los esfínteres se vuelven a abrir para que comience el ciclo de nuevo.

Otras sustancias como la privación de glucosa han demostrado tener un efecto sobre el flujo (vasodilatación). La hiperemia reactiva tras un proceso de oclusión vascular, o la hiperemia activa con el aumento de la actividad del órgano, no son sino expresión del fenómeno expuesto: tratar de adaptar la entrega al consumo de nutrientes.

El control a largo plazo supone cambios lentos en el flujo a lo largo de días, semanas o meses. Son el resultado de un cambio en el tamaño y número de los vasos sanguíneos del propio tejido.

1.5.2. Autorregulación de presión

El efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo en muchos tejidos es muy inferior al que uno esperaría. El aumento de presión arterial no sólo condiciona el aumento de la fuerza de propulsión de la sangre en el vaso, sino que inicia un incremento compensatorio de la resistencia vascular en cuestión de segundos. La capacidad de un territorio de ajustar la resistencia vascular, y mantener un flujo sanguíneo constante durante los cambios de presión arterial, se denomina autorregulación del flujo sanguíneo.

En territorios vasculares pasivos (sin capacidad de autorregulación), los cambios de presión pueden acarrear importantes modificaciones en el flujo. La causa es que no sólo se produce un aumento en la fuerza de empuje de la sangre, sino que se produce una distensión de los vasos elásticos que determinan una disminución de la resistencia. En sentido inverso, la disminución de la presión producirá el aumento de la resistencia, ya que los vasos elásticos progresivamente se van a ir colapsando hasta alcanzar un nivel crítico de presión de cierre, cuando el flujo cesa completamente porque los vasos están completamente colapsados (Figura 9).

Figura 9. Representación de la curva presión-flujo a nivel del lecho vascular en situación basal, con estimulación (aumento del tono en la pared, vasoconstricción) y sin estimulación simpática (disminución del tono en la pared, vasodilatación).

En cualquier lugar del organismo el aumento de presión arterial determina el aumento inmediato de flujo sanguíneo. En los órganos con capacidad de autorregulación, en cuestión de segundos, el flujo retorna a la situación basal, aun permaneciendo alta la presión arterial. Nótese en la figura (Figura 8), que entre valores de presión arterial de 70 a 175 mmHg (meseta o *plateau* de autorregulación), el flujo aumenta tan sólo un 20-30%, a pesar de un aumento del 150% de presión arterial (Figura 10).

Figura 10. Gráfico representativo de la meseta de autorregulación del flujo sanguíneo: existe un rango variable de presión de perfusión dentro del cual el flujo sanguíneo al órgano se mantiene prácticamente constante.

Existen dos mecanismos que subyacen en este fenómeno de autorregulación del flujo sanguíneo:

Teoría metabólica: ante una presión arterial excesivamente elevada, el exceso de flujo sanguíneo aporta un exceso de oxígeno y nutrientes al tejido, el cual “limpia” los substratos vasodilatadores liberados. El exceso de oxígeno y la privación de substratos vasodilatadores condicionan la constricción vascular y que el flujo retorne al nivel normal, a pesar del aumento persistente de presión.

Teoría miogénica: el estiramiento súbito de la pared vascular de los pequeños vasos determina su contracción (constricción vascular reactiva). Este fenómeno local puede producirse aún en ausencia de influencia neural u hormonal, y es particularmente notable a nivel de las arteriolas. Se produce la despolarización de la membrana y la entrada de calcio al citosol que induce la contracción del músculo.

1.6. Métodos de medida de los componentes que actúan en la autorregulación

Como hemos descrito anteriormente, los componentes de la autorregulación son la presión arterial y el flujo sanguíneo. A continuación, se describen los procedimientos más habituales para poder monitorizar dichos parámetros en recién nacidos.

1.6.1. Medición de la presión arterial

Podemos dividir los sistemas para la medición de la presión arterial en sistemas invasivos, mediante la colocación de un catéter intravascular, y sistemas no invasivos, siendo la oscilometría el más usado.

1.6.1.1. Método invasivo

El **catéter intravascular** es una técnica muy utilizada para la medición de la onda de presión *in vivo*, siendo una de las técnicas más fiables y con mayor flexibilidad de utilización. Existen también configuraciones en forma de aguja más cánula, para la medición de la presión en vasos más distales, donde unos cuantos centímetros son suficientes para alcanzar la zona de medición.

Habitualmente se utiliza un catéter relleno de fluido, que es introducido percutáneamente en un vaso sanguíneo, unido a un transductor de presión externo. Esta configuración, junto con el hecho de que existen catéteres de diámetros muy reducidos (inferiores al milímetro), permite la medición de arterias y venas, cámaras cardíacas, e incluso pequeños vasos sanguíneos de pocos milímetros de diámetro. A estos catéteres se les puede añadir sustancias radio-opacas para ser guiados por angiografía hasta el punto deseado para realizar la medición. Existen configuraciones con más de una luz (más de un conducto en el mismo catéter) para poder realizar otras funciones.

Este sistema, transmite la presión sanguínea a través de una columna de fluido (usualmente salino) desde la luz del catéter o aguja hasta el transductor. Esta columna de fluido, presenta una fuerza efectiva que se puede modelar como un sistema de muelle-masa (masa efectiva), donde su frecuencia de resonancia (f) está descrita por la ecuación (E.13).

$$f = \frac{D}{4} \sqrt{\frac{1}{\rho l} \times \frac{dp}{dV}} \quad E.13$$

Donde ρ es la densidad del fluido y l la longitud del sistema; D representa el diámetro de la parte interna del catéter por donde se desplaza el fluido; dp/dV representa la presión generada por unidad de volumen desplazado, o lo que es lo mismo, la rigidez de la columna de agua. Podemos observar que, para aumentar la frecuencia de resonancia, es necesario reducir la longitud del catéter o aumentar el diámetro.

La utilización de catéteres gruesos, impide la medición de vasos sanguíneos pequeños a la vez que dificulta la circulación sanguínea. Para acortar la longitud total sin tener que renunciar a mediciones de flujo en zonas profundas, es necesario reducir la cánula que une el transductor con el catéter o aguja, forzando a que éste esté más próximo al paciente. Para transductores de cierto peso o volumen, esta configuración puede suponer un problema.

La **onda de pulso**, es una onda compleja. Se estima que, para una caracterización aceptable, es necesario analizar hasta el décimo armónico. Si consideramos una frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, esto nos obliga a poder detectar frecuencias de hasta 20Hz ($120/60 \times 10$). Si tenemos en cuenta que la mayoría de configuraciones comerciales presentan una frecuencia de resonancia inferior a esta frecuencia (~ 15 Hz en la mayoría de sistemas que reportan este valor), nos encontramos que la frecuencia de resonancia cae dentro del rango de frecuencias de interés. Esto provoca un pico de detección muy grande a esta frecuencia (fenómeno de resonancia), llegando incluso a ser perjudicial.

Para compensar la frecuencia de resonancia y obtener una respuesta en frecuencia más plana se utiliza el **efecto llamado damping**. La solución más utilizada para crear este efecto, es la utilización de un pequeño inyector en paralelo con la cánula, justo en la unión con el transductor. Este inyector, a su vez, está conectado a una pequeña cánula o depósito elástico. Se utiliza este pequeño depósito elástico como conexión con la jeringuilla de llenado del fluido de la cánula y catéter (solución salina). Con un buen diseño del sistema de compensación, se pueden obtener respuestas planas hasta los 50Hz.

Este sistema permite obtener una onda continua de presión, donde la máxima amplitud representa la presión sistólica y la mínima representa la diastólica. La presión media se calcula integrando la onda de presión.

Los sistemas de monitorización invasiva tienen una serie de desventajas respecto a los no invasivos, como una mayor tasa de infección o fenómenos tromboembólicos asociados, además de problemas de seguridad, ya que hay que realizar muy bien el aislamiento eléctrico entre el transductor y el fluido que circula por dentro de la cánula. Sin embargo, dan mucha mayor información sobre los cambios de la situación hemodinámica del paciente, y son los únicos que pueden utilizarse para el estudio de la autorregulación del flujo sanguíneo.

1.6.1.2. Método no invasivo

Los métodos no invasivos para la medición de la presión arterial se basan en la utilización de un **brazalete hinchable**, que hace un barrido de presión. Este brazalete se hincha hasta el punto de producir una oclusión total de los vasos por donde circula la sangre. Llegado a este punto, se deshincha el brazalete de forma paulatina, provocando una caída de la presión que, cuando iguala la presión máxima generada por la contracción ventricular izquierda, se restituye el flujo sanguíneo de forma intermitente, produciéndose ruidos rítmicos, sincrónicos con el latido cardíaco. A medida que la presión del manguito continúa disminuyendo, los ruidos cambian de intensidad hasta desaparecer, cuando la presión del brazalete es inferior a la presión diastólica o presión mínima que circula por la arteria.

Este fenómeno vibratorio que produce la arteria, cuando la presión del brazalete está entre la presión sistólica y diastólica, genera una onda sonora llamada **onda de korotkoff**. Utilizando un transductor acústico junto con el brazalete, se pueden detectar estas ondas. Relacionando el inicio y fin de las ondas junto con la presión que ejerce el brazalete, se puede establecer la presión sistólica y diastólica.

Existen otros sistemas que utilizan transductores eléctricos para la medición de la oclusión de la arteria, aprovechando el principio de conductividad que presenta la sangre. Otros sistemas detectan el movimiento de la pared arterial mediante ultrasonidos.

Los dispositivos más utilizados actualmente utilizan un medidor diferencial de presión dentro del propio brazalete, que capta la onda de presión que ejerce el flujo sanguíneo sobre el mismo. Esta onda de presión, presenta su máxima amplitud en un punto cercano a la presión intermedia entre la sistólica y la diastólica, siendo su amplitud cada vez más pequeña a medida que se acerca a las presiones de interés.

Estos dispositivos no permiten una medición continua de la presión arterial, por ello no son aptos para el estudio de la autorregulación del flujo sanguíneo. La presión media se obtiene mediante un cálculo (E.9). Por otro lado, son métodos rápidos y seguros.

1.6.2. Medición del flujo sanguíneo mediante espectroscopía cercana al infrarrojo

Esta técnica permite medir la concentración de hemoglobina a nivel del tejido de manera continua, distinguiendo sus dos estados principales, oxigenada (Hb_{O_2}) y reducida (Hb_r). Además, es posible calcular el índice de saturación tisular de oxígeno ($rStO_2$).

Si consideramos que el contenido de oxígeno en sangre (SaO_2) y el consumo de oxígeno por parte del tejido (y su proxy, EFO) son constantes, podemos establecer que el flujo sanguíneo es proporcional a la oxigenación del tejido interrogado (Moran et al. 2009), que derivaremos de los cambios continuos en las concentraciones de Hb_{O_2} y Hb_r . Por lo tanto, controlando estos dos factores (EFO y SaO_2) podemos disponer de un dispositivo no invasivo de monitorización continua del flujo sanguíneo. Es importante tener en cuenta que se trata de **monitores de tendencias**, cuyo valor inicial establecemos arbitrariamente como basal (o punto 0), y podemos calcular los cambios relativos a lo largo del periodo de monitorización.

Esta metodología se ha explorado fundamentalmente para el estudio del flujo sanguíneo cerebral.

1.6.2.1. Fundamentos

Los tejidos biológicos presentan una ventana óptica en las longitudes de onda de 700-1000 nm (infrarrojo cercano), lo que permite que la luz penetre varios centímetros en profundidad, incluso a través de los huesos. Dentro de esta ventana

óptica, existen principalmente dos cromóforos, o sustancias capaces de absorber la luz, que presentan una mayor absorción que el resto del tejido: la Hb₀₂ y la Hb_r. Otros cromóforos, como la enzima citocromo C oxidasa (CtOx), que muestra una importante atenuación en estado de oxidación, tiene una baja concentración en tejido, alrededor del 10% de la Hb_r, siendo de difícil detección. Por lo tanto, podemos suponer que la atenuación de la luz producida en estas longitudes de onda será causada principalmente por la hemoglobina.

La propagación de la luz en un tejido biológico se produce principalmente por absorción y por dispersión. La relación entre cada una de las interacciones de la luz con el tejido depende de la longitud de onda y de la composición del tejido. La cantidad de luz que absorbe cada compuesto del tejido se puede cuantificar mediante el *coeficiente de extinción específico* (α). Este coeficiente se expresa en función de la frecuencia, ya que cada compuesto presenta un *espectro de absorción* característico.

Utilizando la ley de **Beer-Lambert** (E.14), podemos determinar la cantidad de un compuesto específico disuelto en un medio no absorbente (en el caso del tejido biológico, utilizando las frecuencias dentro de la ventana óptica).

$$A = \log_{10} \left[\frac{I_{in}}{I_{out}} \right] = \alpha \cdot c \cdot d = \mu_a \cdot d \quad E.14$$

Donde la atenuación producida (A) es el logaritmo en base 10 entre la intensidad de luz que incide (I_{in}) respecto a la luz que traspasa el tejido (I_{out}). O lo que es lo mismo, el producto del coeficiente de extinción específico (α), la concentración del compuesto (c), y la distancia recorrida por la luz en el compuesto (d). Donde la μ_a representa el **coeficiente de absorción**.

En la práctica, los tejidos presentan más de un compuesto y la atenuación total está formada por un conjunto de atenuaciones. Donde cada compuesto presenta una concentración y un coeficiente de extinción distinto.

$$A = [\alpha_1 c_1 + \alpha_2 c_2 + \alpha_3 c_3 + \dots \alpha_n c_n] \cdot d \quad E.15$$

Si nos centramos en la cuantificación de la hemoglobina, ésta presenta un espectro de absorción distinto (Figura 11).

Figura 11. Espectro de absorción de la hemoglobina. A 800nm, la absorción de la hemoglobina oxigenada (Hb_{O_2}) y la Hb reducida (Hb_r) es equivalente (punto isobéptico), lo que se utiliza para calcular la concentración de hemoglobina, independientemente de su oxigenación.

Podemos ver cómo, entorno a los 680nm, existe un pico de absorción de la Hb_r , siendo superior que la absorción de la Hb_{O_2} . En cambio, alrededor de los 950nm, tenemos el caso contrario, donde la absorción de la Hb_{O_2} es mayor. A 805nm, la absorción es igual en ambas hemoglobinas (**punto isobésico**).

Por lo tanto, utilizando un sistema de ecuaciones de Beer-Lambert a distintas frecuencias, podemos obtener la concentración de Hb_{O_2} y Hb_r (E.16).

$$\begin{aligned} A_{\lambda_1} &= [\alpha_{Hb_{O_2}\lambda_1} \cdot c_{Hb_{O_2}} + \alpha_{Hb_r\lambda_1} \cdot c_{Hb_r}] \cdot d \\ A_{\lambda_2} &= [\alpha_{Hb_{O_2}\lambda_2} \cdot c_{Hb_{O_2}} + \alpha_{Hb_r\lambda_2} \cdot c_{Hb_r}] \cdot d \end{aligned} \quad E.16$$

Donde la distancia (d) es conocida, las atenuaciones A_{λ_1} y A_{λ_2} son obtenidas mediante la relación entre luz incidente y luz transmitida a distintas frecuencias. Y los coeficientes de extinción se obtienen de la figura (Fig. 11). Por lo tanto, tenemos un sistema de 2 ecuaciones con 2 incógnitas, ($c_{Hb_{O_2}}$ y c_{Hb_r}) que podemos solucionar.

Debido a la **dispersión de la luz** que se produce dentro del tejido, la distancia d no se corresponde a la distancia física que existe entre la fuente de luz y el detector. Por

lo tanto, tendremos que añadir un **factor de longitud de trayecto** [pathlength factor] para corregir la distancia recorrida por el haz de luz. Además, no toda la luz con la que se ilumina el tejido es dirigida al detector, por lo que tendremos también una componente de pérdidas. Así, la ecuación de Beer-Lambert quedaría (E.17).

$$A = \log_{10} \left[\frac{I_{in}}{I_{out}} \right] = \alpha \cdot c \cdot d \cdot DPF + G \quad E.17$$

Donde DPF es el factor de longitud de trayecto y G son las pérdidas producidas por la luz desviada que no llega al detector. Estas pérdidas son difíciles de cuantificar, ya que dependen de muchos factores, por lo que muchos equipos comerciales utilizan tendencias en lugar de valores absolutos. De esta manera, al trabajar con valores diferenciales, estas pérdidas se eliminan de la ecuación, quedando como (E.18).

$$\Delta A = (c_1 - c_2) \cdot \alpha \cdot d \cdot DPF \quad E.18$$

Existen equipos comerciales que proporcionan la tendencia de la hemoglobina en su estado oxigenado y reducido. Estos equipos se basan en la utilización de dos o más longitudes de onda para la creación del sistema de ecuaciones similar a (E.16) y una aproximación mediante simulaciones o cálculos empíricos del factor de longitud de trayecto, para aproximar el recorrido del haz de luz.

La potencia utilizada por estos equipos no permite una penetración suficiente para poder utilizar la **transiluminación** (Figura 12A). Por lo tanto, la solución de buscar una transmisión rectilínea, situando el emisor y el receptor a un lado y otro de la cabeza, no es viable. En su lugar, se utiliza una configuración coplanaria del emisor y el receptor, que se hallan separados por unos pocos centímetros uno del otro. Al existir el fenómeno de la **dispersión**, la luz que atraviesa el tejido se distribuye en distintas trayectorias, donde parte de esta luz describe una trayectoria hacia el sensor (Figura 12B).

Figura 12. Esquema representativo de las distintas trayectorias de la luz en función de la configuración emisor-receptor utilizada. A: Trayectoria rectilínea, mediante transiluminación B: trayectoria curva, utilizada en sistemas de dispersión.

En el caso de utilizar sistemas con una trayectoria curvilínea, la longitud que recorre la luz es mucho mayor a la distancia entre el emisor y el receptor, con lo cual, el factor de longitud de trayecto (DPF) es muy superior.

1.6.2.2. Técnicas de medición que proporcionan valores absolutos

Para poder obtener mediciones absolutas de la oxigenación, además del factor de longitud de trayecto, es necesario poder calcular la atenuación producida por la dispersión. El **coeficiente de dispersión** (μ_d) es muy difícil de modelar, ya que depende de muchos factores. Por lo tanto, tendremos que encontrar una técnica para poder calcular o contrarrestar las pérdidas por dispersión durante la medición.

Existen distintas aproximaciones al problema que permiten obtener mediciones absolutas de oxigenación, a continuación, las más utilizadas.

1.6.2.2.1. Espectroscopia por resolución espacial

Esta técnica supone que la concentración y proporción de hemoglobina, al igual que las pérdidas por dispersión, son constantes. El método utiliza un sistema emisor que se halla separado por una distancia de unos centímetros del receptor que, a su vez, está formado por un grupo de receptores muy próximos entre sí, a una distancia de pocos milímetros, todos ellos (emisor y receptores) situados en un mismo plano (Figura 13). Esto producirá un gradiente de atenuación en función de la distancia entre cada detector y el emisor $\partial A/\partial \rho$ (donde ρ representa la distancia recorrida por la luz).

Figura 13. La figura representa la configuración de un sistema de espectroscopia de resolución espacial, donde se pueden observar el emisor y tres detectores, colocados muy próximos entre sí.

En esta configuración, la atenuación debida a la absorción y a la dispersión se pueden considerar homogéneas para los detectores, y el gradiente de atenuación se expresa como (E.19).

$$\frac{\partial A}{\partial \rho} = \frac{2}{\rho} + \sqrt{\mu_a \mu_d} \quad E.19$$

Como sabemos, el coeficiente de absorción μ_a es proporcional a la concentración del cromóforo analizado. Por lo tanto, el incremento de concentración crea un incremento en μ_a (E.20).

$$\Delta\mu_a = \varepsilon_{\lambda}^{HbO_2} \cdot \Delta Hb_{O_2} + \varepsilon_{\lambda}^{Hbr} \cdot \Delta Hb_r \quad E.20$$

donde ε representa el coeficiente de absorción molar de cada cromóforo en función de la longitud de onda.

Utilizando tres longitudes de onda (punto de máxima HbO₂ [950nm], punto isobésico [805nm] y punto de máxima Hbr [680nm]), podemos establecer el siguiente sistema de ecuaciones igualando los coeficientes de absorción de las ecuaciones (E.19) y (E.20).

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{\partial A_{\lambda_1}}{\partial \rho}\right)^2 - \frac{2}{\rho} \\ \left(\frac{\partial A_{\lambda_2}}{\partial \rho}\right)^2 - \frac{2}{\rho} \\ \left(\frac{\partial A_{\lambda_3}}{\partial \rho}\right)^2 - \frac{2}{\rho} \end{bmatrix} = 3\mu_d \cdot \begin{bmatrix} \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) & \varepsilon_{Hbr}(\lambda_1) \\ \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) & \varepsilon_{Hbr}(\lambda_2) \\ \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_3) & \varepsilon_{Hbr}(\lambda_3) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_{HbO_2} \\ C_{Hbr} \end{bmatrix} \quad E.21$$

de esta manera, podemos obtener el índice de oxigenación del tejido (rStO₂), mediante la ecuación.

$$rStO_2(\%) = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hbr}} \cdot 100 \quad E.22$$

Este es el sistema utilizado por algunos equipos comerciales, como la serie NIRO-200nx (Hamamatsu Photonics, Fukuoka, Japón).

Existe una modificación a la tecnología descrita anteriormente, utilizada por los oxímetros comerciales INVOS (Somanetics, Troy, US), que aplica la resolución espacial con una configuración multidistancia. En este caso, se utilizan también dos receptores, pero la distancia entre ellos es muy superior, estando a 3cm y a 4cm del emisor. El receptor cercano (situado a 3cm del emisor), recibiría la luz que viaja por las capas más externas de la cabeza (piel, hueso y cráneo), en tanto que el receptor más lejano (situado a 4cm del emisor), recibe la luz que describe un arco mayor que ilumina tejido cerebral (Figura 12). Un funcionamiento similar utiliza la serie comercial EQUANOX (Nonin medical, Plymouth, US) y su *algoritmo de compensación dinámico* [wroblewski]. A diferencia del oxímetro INVOS, el EQUANOX utiliza dos emisores y dos detectores para producir una redundancia en la medida (Figura 14).

Figura 14. Descripción de la tecnología utilizada por los oxímetros Nonin e InvoS

1.6.2.2.2. Espectroscopia por resolución temporal

Anteriormente hemos descrito técnicas que utilizan distintos mecanismos para contrarrestar la dispersión. Existen otros métodos para el cálculo de la dispersión mediante la obtención del factor de longitud de trayecto. Contamos esencialmente con dos sistemas: el de tiempo de vuelo y el de resolución temporal por fase.

Podemos calcular la longitud de la trayectoria recorrida por un haz de luz sabiendo el **tiempo que ha tardado**. Para esto se utiliza una fuente de luz láser de banda muy estrecha, que genera impulsos del orden de decenas de pico segundos (hasta 100pS). Al igual que los otros sistemas, se utilizan las 3 frecuencias que permiten la distinción de la hemoglobina.

Utilizando un contador de fotones como receptor, obtenemos el tiempo que han tardado en viajar desde el emisor hasta el receptor, y su número nos definirá la potencia recibida. Donde tendremos que la intensidad de luz recibida es función de las pérdidas producidas por la separación de la luz en todas direcciones (el emisor no ilumina directamente hacia el receptor) (E.23), una parte producida por la absorción del tejido y otra por la dispersión producida.

$$\ln(A) = k - \left(\frac{5}{2} \ln(t)\right) - \left(ct + \frac{3\rho^2}{4ct}\right)\mu_a - \left(\frac{3\rho^2}{4ct}\right)\mu_d \quad E.23$$

Donde k es un coeficiente que depende principalmente de la intensidad y geometría de la luz emitida, ct es la distancia recorrida por la luz (velocidad de la luz por

tiempo). Si se utilizara más de un detector, podríamos calcular directamente los coeficientes μ_a y μ_d . Mediante el sistema de ecuaciones (E.21) obtenemos la concentración de cada uno de los cromóforos, y aplicando la ecuación (E.22), obtenemos el índice de oxigenación total ($rStO_2$).

Hay que tener en cuenta que estos equipos son muy costosos debido a la precisión que requiere para generar un pulso de luz y el contador de fotones como receptor. Son equipos, hasta ahora, utilizados en laboratorio, y a diferencia de los otros equipos, permiten modelar el coeficiente de dispersión y así obtener más información sobre el tejido interrogado.

Otra opción para obtener el tiempo que tarda el haz de luz en viajar desde el emisor hasta el receptor, es la utilización de una modulación en amplitud sobre la luz emitida. De esta manera, analizando el **desfase** producido entre la luz emitida y la luz recibida, podremos obtener el retardo de propagación de la luz y, a su vez, la longitud recorrida.

Este sistema representa un coste intermedio entre la resolución espacial y los equipos de tiempo de vuelo. Pueden utilizar un emisor y distintos receptores en diferentes zonas, lo que permite interrogar un área mayor de tejido.

Existe otra técnica en desarrollo que utiliza un **espectro continuo** de luz. Este sistema, testado principalmente *in vitro*, genera una luz con un espectro continuo mediante una fuente de luz de alta potencia (bombilla halógena de 300w), en tanto que se obtiene una curva característica de cada tejido mediante un espectroscopio. Conociendo las curvas propias de las dos hemoglobinas (y de otros cromóforos), se puede calcular la contribución de cada uno de ellos en el espectro obtenido. Así obtenemos las concentraciones de cada uno de los cromóforos de manera directa.

La alta potencia de la luz necesaria en este sistema limita la aplicabilidad del mismo.

1.6.3. Otras técnicas de medición del flujo sanguíneo

1.6.3.1. Medidores de flujo electromagnéticos.

Estos métodos se basan en la ley de inducción de Faraday, según la cual se obtiene un campo eléctrico mediante el movimiento de un material conductor a través de un campo magnético. La sangre, al ser un fluido conductor que circula con cierta velocidad, genera un campo eléctrico que puede ser medido mediante unos electrodos en contacto con el vaso sanguíneo. El potencial eléctrico obtenido por los electrodos será proporcional a la velocidad de la sangre.

La implementación más típica es el **medidor de flujo perivascular**, mostrado en la figura (Figura 15), donde la apertura permite la entrada del vaso para situarla entre las bobinas y el imán permanente.

Figura 15. Representación esquemática de un medidor de flujo perivascular.

Mediante medidores de flujo electromagnético obtenemos mediciones continuas, tanto de flujo pulsátil como continuo. Al no situar ningún elemento dentro del vaso, permite mediciones en vasos relativamente pequeños. Requiere de una intervención invasiva para la colocación del sensor, existiendo la posibilidad de dañar el vaso o de crear obturaciones.

Únicamente permite la medición de un solo vaso que debe ser de tamaño relativamente grande.

1.6.3.2. Termodilución y verde de indocianina

Existen distintas técnicas basadas en la utilización de marcadores disueltos o transportados por la sangre. Los más comunes son la termodilución y la utilización de verde de indocianina.

La técnica de termodilución consiste en inyectar un fluido a una temperatura inferior a la de la sangre, y medir la concentración del mismo mediante un sensor de temperatura en un punto más avanzado. La precisión depende en gran medida de la exactitud a la hora de inyectar el fluido y de las temperaturas relativas del fluido y la sangre. Es una medida invasiva, ya que el sensor de temperatura tiene que estar dentro del vaso, limitado solo a vasos relativamente grandes.

Otro sistema consiste en utilizar un agente de contraste, en este caso, **el verde de indocianina**, que presenta una absorción de la luz a 800nm. Esta es la misma longitud de onda de absorción de la hemoglobina, tanto oxigenada como reducida, (punto isobésico), de forma que la medición es independiente del contenido de oxígeno en sangre.

Se inyecta a ritmo constante una cantidad conocida de verde de indocianina y se observa la concentración en tiempo en otro punto. El flujo medio se obtiene mediante la ecuación (E.24).

$$A = \frac{m}{\int_0^t c(t)dt} \quad E.24$$

donde la m es la cantidad de indocianina y la $c(t)$ es la curva de concentración.

Esta técnica presenta la ventaja de poder medir el flujo total que circula por un volumen de tejido, teniendo en cuenta todos los vasos y capilares. Como todo agente de contraste, puede presentar reacciones adversas. La vida media del contraste oscila entre 150 y 180 segundos, y se elimina exclusivamente por vía hepática; por lo tanto, hay que eliminar del cálculo posibles recirculaciones del contraste. El verde de indocianina ha sido utilizado en combinación con la tecnología NIRS para la obtención de cálculos absolutos del flujo sanguíneo.

1.6.3.3. Flujómetro ultrasónico

Estos medidores de flujo, basan su funcionamiento en el tiempo de propagación de una onda ultrasónica. La propagación de una onda acústica depende de la velocidad de propagación de la onda en el medio en el que viaja, y de la velocidad de movimiento de dicho medio.

Utilizando pulsos ultrasónicos en la dirección del flujo y en la contraria, obtendremos una diferencia en el tiempo de propagación, debido a la velocidad que presenta el medio por el que han circulado los pulsos.

$$\Delta t = \frac{2vD}{c^2 \cos(\theta)} \quad E.25$$

Donde $D/\cos(\theta)$ representa la distancia entre el emisor y el receptor y θ el ángulo entre el flujo y el transductor. C es la velocidad de propagación a través del medio y está entorno a los 1560 m/s.

Utilizando el tiempo de propagación medio entre ambos tiempos de propagación se puede establecer la distancia a la que están situados y, suponiendo que el vaso es cilíndrico, calcular el área. Mediante el área y la velocidad de flujo se puede extraer el valor absoluto de este último.

Utilizando transductores piezoeléctricos se pueden obtener sistemas de bajo coste para la medición del flujo absoluto de forma perivascular. Estos dispositivos permiten adaptarse a distintos diámetros, ya que no puede haber espacio entre los sensores y la pared del vaso.

1.6.3.4. Velocímetros basados en el efecto Doppler

Otra técnica utilizada para la medición del flujo sanguíneo es la utilización del efecto Doppler, bien sobre una luz monocromática o mediante ultrasonidos.

Los velocímetros de tipo laser-Doppler utilizan una luz monocromática que refleja a través de un tejido y que presenta una modificación de su frecuencia fundamental.

Estos dispositivos usan longitudes de onda más pequeñas (600-800nm) que el tamaño de los eritrocitos (5-7.5 μ m), permitiendo la medición de su velocidad.

Para la obtención de medidas absolutas de flujo es necesario conocer el ángulo de incidencia de la luz, ya que, al utilizar un ángulo oblicuo, se obtiene la velocidad relativa y no la absoluta. Además, es necesario conocer el volumen iluminado para poder calcular el flujo mediante el cálculo de la velocidad.

En la práctica, se utilizan medidores de flujo relativo o de velocidad relativa. Estos medidores, normalmente transcutáneos, permiten la medición de un volumen de tejido pequeño (del orden de milímetros cúbicos), pudiendo analizar su microcirculación.

También se puede medir el efecto Doppler mediante ondas ultrasónicas. La transmisión o reflexión de los ultrasonidos sobre un cuerpo en movimiento también presenta una modificación en su frecuencia. Típicamente se utilizan frecuencias de 1Mhz a 15MHz.

Sabiendo que la velocidad de propagación de los ultrasonidos en tejido biológico está en torno a los 1560 m/s, estas frecuencias se corresponden con longitudes de onda de 156-780 μ m. Estas longitudes de onda son suficientemente pequeñas para poder medir vasos sanguíneos, pero no la microcirculación.

Esta técnica se utiliza mediante ecógrafos Doppler, principalmente. Existen ecógrafos adaptados para poder trabajar a nivel transcraneal. Estos dispositivos permiten un análisis del flujo guiado por la imagen. Trabajan mediante ondas pulsátiles, permitiendo obtener la velocidad de flujo en estructuras situadas a diferentes profundidades. Mediante el cálculo del diámetro del vaso con el propio ecógrafo, se puede extraer una medición del valor absoluto del flujo. Este dispositivo presenta la ventaja de poder utilizarse transcutáneamente y calcular distintos flujos mediante la recolocación de la sonda. Uno de los principales inconvenientes es que depende en gran medida de la habilidad del operador en la colocación y angulación de la sonda. Además, la medición del calibre únicamente es factible en los vasos grandes, siendo muy imprecisa en los más pequeños.

1.7. Análisis de señales biológicas y su relación

Tal y como se ha descrito anteriormente, la autorregulación cerebral se define como la capacidad del cerebro de mantener el flujo sanguíneo cerebral constante para un cierto rango de presiones arteriales. Con un deterioro de la autorregulación, este rango de presiones se reduce. Esto se traduce en una influencia directa de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo.

El principal método de abordaje de la autorregulación consiste en comprobar la independencia entre el flujo y la presión, ya que la pérdida de independencia, representará una pérdida de autorregulación. Existen distintos métodos matemáticos para el análisis y cuantificación de la relación que existe entre dos señales, dependiendo del foco del análisis. Podrían englobarse en dos grandes grupos, los que se describen mediante una combinación lineal de coeficientes y los que no.

1.7.1. Correlación

Uno de los métodos más utilizado para determinar la relación lineal que existe entre dos señales es la correlación (Geweke 2013). La más utilizada es la *correlación de Pearson* (o simplemente *correlación*), la cual nos permite obtener información sobre la fuerza y el sentido de la relación. Se obtienen valores entre 1 y -1, donde el valor 1 representa una dependencia máxima de *relación directa* y el valor -1 una dependencia máxima de *relación indirecta*. La relación directa se produce cuando una señal aumenta y provoca un aumento proporcional y constante en otra señal. En el caso de la relación indirecta, el aumento provoca una disminución en la otra señal. Una correlación igual a 0 indica que no existe relación lineal entre señales y por tanto muestran independencia lineal entre ellas, según la ecuación (E.26).

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad E.26$$

Donde el coeficiente r_{xy} entre 2 señales reales de longitud N ($x, y \in \mathbb{R}^N$); $\bar{x}$ y $\bar{y}$ representan la media de las señales.

La correlación nos proporciona un solo valor para toda la duración N de las señales, permitiendo una fácil interpretación de los resultados. Como se puede observar en

la ecuación (E.26) el cálculo de la correlación se realiza muestra a muestra. Esto conlleva que los desfases que existen entre señales influyan en el cálculo de la correlación.

El método es muy práctico para medir casos de dependencia instantánea, o cuando el retardo de reacción es conocido. Sin embargo, el método no permite inferir cuál de las dos señales induce los cambios, limitando la capacidad para detectar pérdidas reales de autorregulación.

En la práctica, la mayoría de casos ponen en evidencia un cierto retardo en la influencia de una señal sobre la otra, tiempo que puede interpretarse como “tiempo de reacción”. Este tiempo depende de muchos factores y puede que no sea siempre constante. Para poder analizar relaciones lineales con desfases temporales es necesario utilizar un método que permita hacer el cálculo independientemente del retraso temporal.

1.7.2. Función de transferencia (Ganancia)

El método de la correlación, se basa en analizar las señales en el dominio temporal. Esta representación nos muestra los cambios producidos por la señal en función del tiempo. Mediante la transformada de Fourier, podemos obtener el dominio frecuencial de la señal. La representación en frecuencia nos muestra la distribución de la señal en su rango de frecuencias.

La función de transferencia de un sistema es un modelo matemático que relaciona la respuesta de un sistema a una señal de entrada. Esta función de transferencia se representa en el dominio de la frecuencia mediante la ecuación (E.27).

$$Y(f) = H(f) \cdot X(f) + E(f) \quad E.27$$

Donde $H(f)$ es la función de transferencia, $X(f)$ la señal de entrada e $Y(f)$ la señal de salida. Tal y como hemos dicho antes, $X(f)$ e $Y(f)$ se corresponden a la transformada de Fourier de $x(t)$ e $y(t)$, respectivamente. $E(f)$ representa el error y se produce cuando componentes frecuenciales de $Y(f)$ no están correlacionados con la señal de entrada ($X(f)$).

En el caso concreto del estudio de la autorregulación, podemos considerar la presión de perfusión cerebral como la entrada del sistema (x) y el flujo sanguíneo cerebral

como la salida del sistema (y). El comportamiento del sistema estará reflejado en la función de transferencia y en el error donde, intuitivamente, se puede observar que, a mayor error, más independencia y , por lo tanto, mejor autorregulación. Utilizando la función de transferencia obtendremos el comportamiento del sistema autorregulatorio para un determinado comportamiento de la presión, modelando la dependencia del flujo con la presión en cada una de las frecuencias.

Para poder cuantificar esta dependencia se puede utilizar la **ganancia** ($G(f)$). Donde, a mayor ganancia, mayor es la dependencia en esa frecuencia.

$$G(f) = \sqrt{\Re(H(f))^2 + \Im(H(f))^2} \quad E.28$$

Donde $\Re(H(f))$ representa la parte real e $\Im(H(f))$ representa la parte imaginaria de la función de transferencia. $G(f) \geq 0$ para cada una de las frecuencias. Para obtener un solo valor, una posible opción es realizar la media de la ganancia en la banda de frecuencias de la autorregulación.

1.7.3. Coherencia

Uno de los problemas que presenta la ganancia de la función de transferencia, es que los valores no están acotados. Esto dificulta la comparación entre distintos valores de ganancia.

La coherencia espectral, o simplemente, coherencia, al igual que la función de transferencia, es una herramienta matemática que trabaja en el dominio de la frecuencia, que nos permite establecer la relación entre dos señales. La ventaja principal es que sus valores están en el rango entre 0 y 1. Cada valor de la coherencia representa la dependencia entre señales en una determinada frecuencia, donde a mayor valor, mayor es la dependencia, siendo el valor 1 una dependencia perfecta y 0, una total independencia. Su expresión matemática es (E.29)

$$C_{xy}(f) = \frac{|G_{xy}(f)|^2}{G_{xx}(f) \cdot G_{yy}(f)} \quad E.29$$

Donde $G_{xx}(f)$ y $G_{yy}(f)$ son la densidad espectral de potencia de x e y , respectivamente. $G_{xy}(f)$ es la densidad espectral cruzada entre las señales x e y .

Los espectros de potencia representan la potencia de la señal en cada una de las frecuencias. El espectro de potencia cruzado, se corresponde a la transformada de Fourier de la correlación. Para poder obtener un solo valor de coherencia se calcula la media de valores en la banda de interés, al igual que para la ganancia de la función de transferencia.

Podemos interpretar que la coherencia es la correlación en el dominio de la frecuencia, pero a diferencia de la correlación, este método no depende del retraso entre señales.

1.7.4. Modelo autorregresivo

El modelo autorregresivo (AR) especifica que podemos obtener el valor de una muestra utilizando dependencias lineales de muestras pasadas. Se puede representar como un conjunto de retardos temporales con un factor de escala en cada uno. La ecuación (E.30) muestra su representación matemática.

$$x(n) = \phi_0 + \phi_1 x(n-1) + \phi_2 x(n-2) + \dots + \phi_p x(n-p) + e_n \quad E.30$$

Donde x es la señal de interés, $x(n)$ es la muestra actual, y $x(n-p)$ es la muestra de p posiciones anteriores. Los coeficientes ϕ representan el factor de escala aplicado a cada muestra. La variable e_n , representa el error cometido en la estimación de la muestra $x(n)$. El valor p , representa el número de muestras retardadas utilizadas y se denomina orden del modelo AR.

Tal y como se deduce de la ecuación anterior, a menor valor e_n mejor es el modelo AR para describir la muestra. Por lo tanto, el mejor modelo AR para describir una señal, es el que minimiza la suma de valores de e .

1.8. Justificación del estudio

Como ya se ha descrito con anterioridad, la pérdida de autorregulación del FSC en el recién nacido y, consecuentemente, la presencia de una circulación cerebral pasiva, le hace muy vulnerable a la lesión estructural del cerebro, en concreto, al sangrado intracraneal (O'Leary et al. 2009). Éste es uno de los substratos anatomopatológicos más frecuentemente asociados a la presencia de discapacidad y muerte en esta población. La implicación del manejo cardiorrespiratorio en las unidades de cuidado intensivo neonatal en el niño críticamente enfermo tiene un foco en la neuroprotección. Es decir, evitar aquellas maniobras o tratamientos que pudieran afectar al aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro, con un particular interés en no propiciar los fenómenos de isquemia-reperfusión. Por ello, es crítico saber si un determinado paciente es o no capaz de regular el FSC a lo largo de su curso clínico.

A pesar de su enorme interés, el fenómeno de la autorregulación del FSC no está bien caracterizado en recién nacidos (Panerai 2008). Estudios precedentes que utilizan diferentes modelos matemáticos han mostrado una capacidad predictiva del pronóstico de los pacientes poco consistente (Hahn et al. 2010), sin presentar una homogenización en la elección de las ventanas y, utilizando solo la relación temporal o solo analizando las componentes frecuenciales (Eriksen, Hahn y Greisen 2015).

Tal y cómo se ha visto, el fenómeno de la autorregulación es un proceso complejo que depende de muchos factores. Quizá por ello, la utilización de un modelado de este sistema se presenta muy difícil de abordar. Es lógico pensar que los factores que intervienen en el proceso de autorregulación intervienen a distintos niveles, y que su capacidad y tiempo de reacción es distinto. Esto supone un problema para plantear el rango de frecuencias donde puede estar presente el mecanismo autorregulatorio.

La definición de autorregulación es simple y concisa, presentándose como una comparación de dependencia entre señales, pues si la señal de flujo presenta una independencia a las variaciones de la presión, el proceso autorregulatorio está operativo.

Actualmente no existe ningún dispositivo fiable para la medición del FSC de manera no invasiva. Pero sí se dispone de equipos para la medición continua de la oxigenación cerebral (rStO₂). Se puede establecer una aproximación de la rStO₂ como medidor del flujo sanguíneo en los casos donde el aporte de oxígeno al tejido

sea constante (SaO_2). Por lo tanto, utilizando instantes de tiempo donde la SaO_2 se mantiene constante, podemos obtener la tendencia del FSC utilizando el parámetro rStO_2 .

Como hemos descrito antes, es difícil establecer las frecuencias más adecuadas para el análisis de la autorregulación y las zonas donde la relación entre señales no tenga que ver con este proceso. Pero podemos establecer que, en la pérdida de autorregulación, el flujo reacciona a los cambios de presión y, por lo tanto, tenemos un sistema de circulación pasivo que depende principalmente del movimiento de un fluido (sangre). Bajo esta suposición, la relación entre flujo y presión se producirá a frecuencias relativamente lentas.

Para la caracterización de la onda de pulso de presión son necesarios los primeros diez armónicos, representando el rango de entre 1Hz (60 lpm) y 20Hz (120 lpm). En nuestro caso, nos interesa utilizar la tendencia de la presión media y no la onda de pulso, que estará por debajo de este rango de frecuencias. Existen varios estudios donde se describe el espectro de potencia de las señales de FSC y PAM (Eriksen, Hahn y Greisen 2015) mostrando que la mayor parte de la potencia se concentra en las frecuencias por debajo de 0.15Hz. Por lo tanto, nuestra región de interés estará en las frecuencias más bajas de este punto, entre los 0.003Hz y los 0.04Hz (Zhang et al. 2011), que se corresponden con periodos de 5.5 min a 25 seg. Para poder realizar un análisis robusto (frente al ruido, errores de medición, etc.) es importante disponer de más de un periodo. En el peor de los casos (0.003Hz $\rightarrow$ 5.5min.) requeriríamos ventanas de decenas de minutos. En la mayoría de estudios, las ventanas van de los 10 a 30 minutos (Zweifel et al. 2014; Liu et al. 2001).

Sin embargo, estas ventanas de tiempo no serían el método más adecuado para señales de frecuencia más alta, en concreto, para frecuencias de 0.04Hz. Hay que recordar que las señales biológicas no son constantes (ni periódicas) en el tiempo. Dado que el análisis de coherencia utiliza un “promedio” de las características en frecuencia a lo largo de toda la ventana, podría ocurrir que no se cumpliera para todos los instantes de la ventana, es decir, que las características fueran muy distintas entre distintas secciones de la misma ventana.

En el caso de los métodos basados en el dominio del tiempo las ventanas son muy cortas (ventanas de 1 minuto en el caso del estudio (Eriksen, Hahn y Greisen 2015)), que como ya hemos visto no permite analizar todo el rango de frecuencias donde se sospecha que se produce la autorregulación.

Hasta ahora, sólo se han realizado análisis utilizando uno u otro método, con las limitaciones expuestas. La adquisición de datos se realiza de forma analógica en algunos estudios, introduciendo ruido, o no se especifica. La selección de ventanas no se describe y es más que dudoso que haya una sistematización del procedimiento. Por último, ningún método hasta ahora publicado relativo al análisis de la autorregulación del FSC responde a planteamientos fisiopatológicos que expliquen la relación entre las señales biológicas de interés.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La utilización de una herramienta fácil, rápida, sin ruido y que permita la sincronización de las señales involucradas en el análisis de autorregulación. De esta manera se puede disponer de una mayor duración de registro, traducándose en un mayor número de ventanas. Además, garantizar la obtención de señales con el menor ruido posible.

La utilización de un sistema automático y sistematizado, que garantice la calidad de los datos, permite la selección de las ventanas utilizando un criterio homogéneo. De esta manera, las ventanas son más representativas de la naturaleza de la señal, mejorando el posterior modelado del proceso de autorregulación. Además de ser un sistema básico para la creación de una herramienta de análisis en tiempo real.

La utilización de un modelado matemático que detecte la dependencia en tiempo y además permita su representación en frecuencia, explota mejor las características de la señal y su posible relación. Mejorando la capacidad predictiva de los sistemas disponibles. La utilización de un sistema que permita medir la causalidad de la relación entre señales, permite una mayor interpretación de la naturaleza del sistema autorregulatorio.

2.2. Objetivos

A continuación, se describen los objetivos propuestos para realizar este estudio.

2.2.1. Objetivo general para la herramienta

Desarrollar una herramienta informática para el registro de datos continuos.

2.2.1.1. Objetivos específicos

- Disponer de un sistema autónomo para la adquisición de datos de forma continua, con sincronización de los datos y sin añadir ruido.
- Proporcionar un sistema de adquisición de datos que sea de fácil configuración, rápido y que requiera poca atención.

- Tener un sistema de registro de parámetros fisiológicos asociados a la señal, con una sincronización en tiempo.

2.2.2. Objetivo general para la selección de ventanas

Proporcionar una herramienta para la selección sistemática de los periodos de tiempo útiles para el estudio de autorregulación.

2.2.2.1. Objetivos específicos

- Garantizar una señal con valores válidos, eliminando automáticamente las zonas donde no exista información.
- Seleccionar las zonas donde se cumple el criterio de SaO_2 estable.
- Garantizar que las ventanas seleccionadas son uniformes en tiempo y representan la misma naturaleza en toda su duración.
- Realizar la adecuación de las señales a los requisitos establecidos por el análisis de la autorregulación.

2.2.3. Objetivo general para el modelo matemático

Buscar el modelo matemático idóneo a las características de la señal para analizar la relación que existe entre ellas.

2.2.3.1. Objetivos específicos

- Identificar a los pacientes en riesgo de isquemia-reperusión por presentar un FSC presión-pasivo
- Obtener una buena capacidad predictiva del pronóstico en función del patrón de perfusión cerebral

2.2.4. Objetivo general para el análisis de dependencia

Proporcionar un método para el análisis de la dependencia entre señales que aborde un planteamiento mecanicista, al descomponer el efecto que ejerce cada una de las señales fisiológicas sobre la otra.

2.2.4.1. Objetivos específicos

- Obtener una interpretación fisiopatológica de la dependencia de señales de forma matemática

3. MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO

3.1. Métodos matemáticos de análisis propuestos

Como hemos visto, existen diversos métodos para definir la relación que existen entre dos señales, independientemente de las características que posean. Principalmente consisten en una representación en frecuencia de la relación entre ellas (coherencia). Esta representación es lógica, dado que existen multitud de estudios que demuestran que el proceso de autorregulación, o más concretamente, la pérdida de autorregulación y su posterior circulación cerebral por presión pasiva, presenta un rango de frecuencias definido. Por lo tanto, el método propuesto, tiene que ser capaz de realizar un análisis o representación en este rango de frecuencias.

Como hemos visto anteriormente, es necesario utilizar ventanas de varias decenas de minutos para poder representar las frecuencias más bajas. Para poder asegurar que las frecuencias altas se produzcan en el mismo instante (o en un intervalo de tiempo muy próximo) sin reducir el tiempo de la ventana, es necesario realizar, además, un análisis en el dominio del tiempo.

Por lo tanto, necesitamos un método que sea capaz de comparar dos señales en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Este método tiene que poder determinar si las señales presentan una dependencia en tiempo, distinguir el desfase que existe en esta dependencia, y establecer la causalidad entre ellas.

3.1.1. Test de Causalidad de Granger

3.1.1.1. Concepto

El principio de causalidad de Granger establece que “un proceso dado X *provoca una causalidad de Granger sobre Y si los futuros valores de Y son más fácilmente predecibles utilizando valores pasados de X e Y , en lugar de usar únicamente los valores pasados de Y* ”. Esta formalización del concepto de causalidad realizado por Granger, tiene su definición en el dominio del tiempo (Granger 1969).

Se puede definir mediante los siguientes modelos regresivos:

$$y(n) = \alpha_0 + \sum_{r=1}^p a_1(r) \cdot y(n-r) + \sum_{r=1}^p a_2(r) \cdot x(n-r) + \varepsilon(n) \quad E.31$$

donde α_0 es la condición inicial, $\varepsilon(n)$ es el error producido en la estimación, a_1 representan los coeficientes autorregresivos que se le aplican a cada muestra pasada de la señal Y en el retraso r (expresado como $y(n-r)$), y a_2 representa los coeficientes regresivos que se aplican a cada muestra pasada de la señal X . Donde p es el orden del modelo y representa el número de retrasos que se tienen en consideración.

Si todos los valores del vector a_2 son iguales a cero, la hipótesis de que la señal X crea una causalidad de Granger sobre Y es nula. Por lo tanto, se puede reescribir la (E.31) como (E.32).

$$y(n) = \alpha_0 + \sum_{r=1}^p a_1(r) \cdot y(n-r) + \varepsilon'(n) \quad E.32$$

donde en este caso, $\varepsilon'(n)$ representa el error producido en la estimación al considerar solo las muestras pasadas de Y .

Utilizamos el test de Granger-Sargent (GS) para cuantificar esta dependencia, que se define como:

$$GS_{x \rightarrow y} = \frac{(R' - R)/p}{R/(T - 2p)} \quad \begin{aligned} R' &= \sum (\varepsilon' - \bar{\varepsilon}')^2 \\ R &= \sum (\varepsilon - \bar{\varepsilon})^2 \end{aligned} \quad E.33$$

Donde R representa la suma de los cuadrados del error producido en la ecuación (E.32) y R' representa la suma de los cuadrados del error producido en la ecuación (E.31). Donde $\bar{}$ representa el valor medio.

3.1.1.2. Limitaciones

La limitación del test de Granger-Sargent radica en que la distribución de probabilidad del resultado presenta una distribución del tipo F.

$$F = \frac{U_1/d_1}{U_2/d_2} \quad E.34$$

donde U_x consiste en una variable con una distribución de Pearson. En nuestro caso, estas variables se corresponden a $U_1=(R'-R)$ y $U_2=R$. Los valores d_1 y d_2 representan el valor p y $(T-2p)$ respectivamente.

Como podemos observar, p corresponde al orden del modelo. Este valor es un grado de libertad en el sistema y como veremos más adelante (apartado 3.3), existen métodos para calcular su valor óptimo en función de las señales presentes en cada ventana. Por lo tanto, el valor p será distinto en cada ventana. El valor T es la longitud de la ventana y permanece fijo.

En una variable con distribución F, el valor de retorno medio es $d_2/(d_2-2)$. En nuestro caso (E.35)

$$\bar{F} = \frac{d_2}{d_2 - 2} = \frac{T - 2p}{T - 2p - 2} \quad E.35$$

La longitud de la ventana será bastante mayor que el orden, por lo tanto, nuestro punto medio estará próximo a 1. Se tendrá que calcular en cada caso, ya que es un valor sensible para posteriores cálculos y es necesario obtenerlo con precisión.

La función de distribución acumulada es función de los parámetros d_1 y d_2 , no pudiendo simplificarse.

$$F(x; d_1, d_2) = I_{\frac{d_1 x}{d_1 x + d_2}} \left(\frac{d_1}{2}, \frac{d_2}{2} \right) \quad E.36$$

donde I es la función beta incompleta.

Para poder normalizar los valores GS de cada ventana, utilizaremos un punto de corte que permitirá clasificar los valores GS que representan dependencia y los que

no. Este punto de corte será distinto en cada ventana, y corresponderá al valor que presente la misma distribución acumulada. De esta manera, el valor obtenido estará clasificado en función de su probabilidad de ocurrencia, pudiendo seleccionar distintos puntos de corte para modificar la selectividad del clasificador GS.

El test GS no permite una representación frecuencial, y por tanto considera todas las frecuencias. Es necesario disponer únicamente de las frecuencias de interés de la señal.

La utilización de filtros en frecuencia en sistemas donde se analiza la causalidad en tiempo puede originar un error en el cálculo de los coeficientes. Esto es debido a que la creación de filtros selectivos en frecuencia que no alteren la fase es imposible. Esto no constituye un problema en nuestro caso al aplicar el mismo filtro en ambas señales de interés y, por lo tanto, el desfase producido se compensa. Hay que recordar que la comparación se realiza frecuencia a frecuencia, con lo cual distintos desfases a distintas frecuencias tampoco representan ningún problema.

3.1.2. BiAR-COH

Como se ha visto en el punto 1.7.3, el análisis de coherencia es una herramienta que permite la comparación en frecuencia de dos señales, pero no tiene en cuenta la sincronización o la dependencia en tiempo. Por el contrario, el test GS, basado en un análisis en el dominio del tiempo, permite poder evaluar la relación temporal que se produce entre señales. Por lo tanto, una herramienta que permitiese realizar el análisis de coherencia con una sincronización en tiempo combinaría las ventajas de ambos métodos.

Si consideramos que nuestras señales se pueden describir mediante un método autorregresivo como el descrito en el apartado 1.7.4, donde también se consideran las muestras pasadas de la otra señal, obtenemos un sistema de ecuaciones tal como se describe (E.37).

$$\begin{aligned} x_1(n) &= \sum_{r=1}^p a_{11}(r) \cdot x_1(n-r) + \sum_{r=1}^p a_{12}(r) \cdot x_2(n-r) + \varepsilon_1(n) \\ x_2(n) &= \sum_{r=1}^p a_{21}(r) \cdot x_2(n-r) + \sum_{r=1}^p a_{22}(r) \cdot x_1(n-r) + \varepsilon_2(n) \end{aligned} \quad E.37$$

Se puede apreciar que este sistema de ecuaciones es muy parecido a la ecuación (E.31) definida por Granger. En este caso, no tendremos en cuenta las condiciones iniciales. Donde x_1 y x_2 se corresponden a cada una de las señales respectivamente.

Podemos reescribir la ecuación anterior en notación vectorial según (E.38)

$$X(n) = \sum_{r=1}^p A_r X(n-r) + E(n) \quad E.38$$

donde E representa el vector formado por las dos señales de error ε_1 y ε_2 y X representa el vector formado por las dos señales originales x_1 y x_2 . A_r se corresponde a un vector que contendrá todos los coeficientes autorregresivos.

Si agrupamos las señales de entrada dentro del sumatorio y ampliamos su rango desde $r=0$, obtendremos

$$E'(n) = \sum_{r=0}^p A_r X(n-r) \quad E.39$$

El error de predicción E' es equivalente a $-E$. Al ser el error de predicción, no importa su definición, y a partir de ahora obviaremos su signo.

Realizando la transformada de Fourier a la ecuación anterior, obtenemos la siguiente ecuación en formato matricial (E.40).

$$\begin{pmatrix} E_1(f) \\ E_2(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{11}(f) & A_{12}(f) \\ A_{21}(f) & A_{22}(f) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1(f) \\ X_2(f) \end{pmatrix} \quad E.40$$

Donde $E_x(f)$ corresponde a la representación frecuencial (transformada de Fourier) del error de predicción, $A_{xx}(f)$ representa cada uno de los vectores de longitud p correspondientes a los coeficientes autorregresivos y $X_x(f)$ son las señales de entrada representadas en frecuencia.

La transformada de Fourier de los coeficientes autorregresivos ($A(f)$) se obtiene de la siguiente manera,

$$A(f) = \begin{pmatrix} -\sum_j^p a_{11}(j)e^{-i2\pi f j} & 1 - \sum_j^p a_{11}(j)e^{-i2\pi f j} \\ 1 - \sum_j^p a_{11}(j)e^{-i2\pi f j} & -\sum_j^p a_{11}(j)e^{-i2\pi f j} \end{pmatrix} \quad E.41$$

aislando la $X(f)$ de la ecuación (E.40) obtenemos que

$$X(f) = H(f)E(f) \quad E.42$$

Donde $H(f)$ corresponde a

$$H(f) = [I - A(f)]^{-1} = \bar{A}(f)^{-1} \quad E.43$$

donde I es la matriz identidad.

Para el cálculo de la coherencia, es necesario conocer la densidad espectral de potencia (E.44). Utilizando la notación matricial, se expresa de la siguiente manera

$$S(f) = X(f)X^H(f) = H(f)\Sigma H^H(f) \quad E.44$$

donde $S(f)$ representa la matriz de densidad espectral de potencia, en el caso de dos señales, tiene una dimensión de 2x2. H^H Representa la matriz hermítica de H . Si suponemos que el error de predicción entre cada una de las señales (ε_1 y ε_2) en (E.37) no presentan ninguna correlación entre sí, la matriz de covarianza está compuesta por las dos covarianzas, por lo tanto, Σ es el vector de covarianza correspondiente al error de predicción (σ^2).

Por lo tanto, tendremos que la densidad espectral de potencia cruzada, en el caso de dos variables de entrada con ruido no correlado, tenemos que

$$\begin{aligned} S_{12}(f) &= \sigma_1^2 H_{11}(f)H_{21}^*(f) + \sigma_2^2 H_{12}(f)H_{22}^*(f) \\ S_{21}(f) &= \sigma_2^2 H_{21}(f)H_{11}^*(f) + \sigma_2^2 H_{22}(f)H_{12}^*(f) \end{aligned} \quad E.45$$

El caso de $S_{11}(f)$ y $S_{22}(f)$, se calculan como

$$\begin{aligned} S_{11}(f) &= \sigma_1^2 |H_{11}(f)|^2 + \sigma_2^2 |H_{12}(f)|^2 \\ S_{22}(f) &= \sigma_2^2 |H_{22}(f)|^2 + \sigma_1^2 |H_{21}(f)|^2 \end{aligned} \quad E.46$$

Por lo tanto, aplicando la ecuación (E.45) a la ecuación de la coherencia (E.29), obtenemos

$$C_{x_1 x_2}(f) = \frac{S_{12}(f)}{\sqrt{S_{11}(f)S_{22}(f)}} = \frac{\sigma_1^2 H_{11}(f)H_{21}^*(f) + \sigma_2^2 H_{12}(f)H_{22}^*(f)}{\sqrt{S_{11}(f)S_{22}(f)}} \quad E.47$$

$H_{21}^*(f)$ (conjugado traspuesto) se obtiene mediante la inversión de filas por columnas y la conjugación de los valores (donde la parte inversa toma el signo contrario), por lo tanto, con lo que será $H_{12}(f)$. Podemos observar como las dos combinaciones que obtenemos, $C_{x_1 x_2}$ y $C_{x_2 x_1}$, son iguales. Esta representación en frecuencia la llamaremos *BiAR-COH(f)*.

El *BiAR-COH(f)*, presenta el mismo rango de valores (0-1) que la coherencia clásica descrita anteriormente. Donde los valores más altos indican mayor dependencia entre señales.

Posteriormente, se calcula el valor *BiAR-COH* como la media de los valores de *BiAR-COH(f)*, en el rango de frecuencias de interés.

3.1.2.1. Limitaciones

El cálculo del parámetro *BiAR-COH* ($C_{x_1 x_2}$) nos permite obtener una representación en frecuencia de la dependencia que existe entre dos señales, utilizando para su cálculo, un modelo autorregresivo que nos proporciona unos coeficientes de dependencia en tiempo.

Por otro lado, *BiAR-COH* no nos permite determinar la causalidad de esta dependencia ya que las dos combinaciones posibles dan el mismo resultado. Es decir, no nos permite hacer una interpretación mecanicista del proceso de

autorregulación; es decir, qué influye sobre qué. Fisiológicamente, se define la pérdida de autorregulación como una causalidad de la variación del flujo a los cambios de presión. Los cambios producidos en la presión debido al flujo no son de interés para una explicación fisiopatológica del proceso y, por lo tanto, es interesante poder tener un sistema que permita separar la dependencia en sus dos causalidades posibles.

3.1.3. PDC

Baccala y Sameshima introdujeron en el 2001 el concepto de *Partial directed coherence (PDC)* (Baccalá y Sameshima 2001) siendo una evolución de la *directed coherence (DC)* descrita por (Saito y Harashima 1981)

Si reescribimos la ecuación del BiAR-COH

$$C_{x_1 x_2}(f) = \sum_{m=1}^2 \frac{\sigma_m^2 H_{1m}(f)}{\sqrt{S_{11}(f)}} \frac{\sigma_m^2 H_{2m}(f)}{\sqrt{S_{22}(f)}} = \gamma_{11}(f) \gamma_{21}^*(f) + \gamma_{12}(f) \gamma_{22}^*(f) \quad E.48$$

donde descomponemos la coherencia en dos partes, separando las causalidades. γ_{xx} representa la *DC* para cada una de las combinaciones; los subíndices iguales, representan la dependencia de las muestras pasadas, y los subíndices distintos, la causalidad cruzada entre señales.

En sistemas multivariantes (más de dos señales), si tenemos una señal A que induce cambios en una señal B, y a su vez esta induce cambios en C, la *DC* de A sobre C presenta un resultado positivo, esto se conoce como causalidad indirecta, representado como $A \Rightarrow C$. Además de estar incorporado en el resultado la causalidad provocada por posibles cambios “originales” de B inducidos directamente sobre C, ($B \rightarrow C$), conocidos como causalidad directa.

Para solucionar este problema, Baccala y Sameshima, presentaron el concepto de *Partial directed coherence (PDC)* donde su definición es la siguiente.

$$PDC_{i \rightarrow j}(f) = \frac{\frac{1}{\sigma_i} A_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^N A_{mj}(f) A_{mj}^*(f)}} \quad E.49$$

Donde N representa el número de señales que tenemos (en el caso bivariado, $N=2$).
 $PDC_{i \rightarrow j}(f) \neq PDC_{j \rightarrow i}(f)$.

A diferencia del BiAR-COH y de la DC, su cálculo se realiza directamente sobre la transformada de Fourier de los coeficientes, y no es necesario realizar su matriz inversa (H), cuya obtención no siempre es posible. El método, no es sólo más rápido sino también, más factible.

Por lo tanto, contamos con una herramienta que nos permite calcular la causalidad existente entre dos señales, proporcionándonos información de la influencia que tiene una señal sobre la otra, sin la influencia inversa.

Al igual que en el caso del *BiAR-COH*, se define el valor $PDC_{i \rightarrow j}$ y el valor $PDC_{j \rightarrow i}$ como el valor medio en la banda de frecuencias de interés.

3.2. Test de estacionariedad

Una de las condiciones para poder aplicar un método autorregresivo es que las ventanas sean estacionarias o como mínimo que tengan una estacionariedad en la covarianza. Esto quiere decir que las señales no cambien su naturaleza con el tiempo. De no cumplirse esta condición, el cálculo de los coeficientes autorregresivos presentará componentes causadas por la no causalidad y no por la relación entre señales (Granger y Newbold 1974).

Estos test se basan en buscar si la señal presenta una raíz unitaria o no. El concepto de raíz unitaria se basa en que, si se describe la señal mediante una ecuación autorregresiva (E.30) alguno de los coeficientes es igual a 1 (raíz unitaria), y por tanto, no será estacionaria. Esto implica que la covarianza de la señal presente una dependencia en el tiempo y, por lo tanto, las características de la señal al principio y al final del periodo no son iguales.

Existen distintos métodos para verificar la estacionariedad de una señal. Todos se basan en la utilización del concepto de raíz unitaria.

3.2.1. Test Aumentado de Dickey-Fuller

El test “simple” de Dickey-Fuller analiza la estacionariedad de la señal utilizando la hipótesis nula de raíz unitaria (Dickey y Fuller 1979). Este test se basa en crear tres modelos autorregresivos de la señal de entrada, donde tenemos que el primer modelo es un AR, el segundo un AR con una constante, y el tercero un AR con una constante y una tendencia. El test aumentado de Dickey-Fuller (ADF) (SAID y DICKKEY 1984) funciona de la misma manera que el comentado anteriormente, pero realizando una iteración del modelo AR, empezado por un modelo de orden uno y aumentando cada vez el orden, hasta llegar al orden máximo al que se permite modelar la señal. Obteniendo para cada iteración y modelo un valor.

(Schwert 1989) recomienda la utilización del siguiente criterio para la obtención del orden máximo utilizado para el test ADF.

$$p_{max} = \left[12 \cdot \left(\frac{T}{100} \right) \right]^{1/4} \quad E.50$$

El resultado siempre es un valor igual o inferior a cero, siendo más negativo el valor cuanto mayor es el rechazo a la hipótesis de que la señal presenta una raíz unitaria. El valor obtenido es comparado con un valor crítico, definido por un intervalo de confianza (usualmente se utilizan tablas con intervalos del 1% o el 5%), y por la longitud de la señal analizada. Si el valor es más negativo que el valor crítico, podemos decir que la señal no presenta raíz unitaria (por lo tanto, es CV estacionaria) y que solo existe la posibilidad definida por el intervalo de confianza de que lo sea.

3.2.2. Test KPPS

Existe un test complementario al test ADF, donde en este caso se considera la estacionariedad como hipótesis nula (raíz no unitaria). Este test fue definido por Kwiatkowski, Phillips, Schmidt y Shin en el 1992. Este test se describe utilizando la siguiente ecuación (Kwiatkowski et al. 1992):

$$y(t) = \partial \cdot t + z(t) + u(t) \quad \text{donde } z(t) = z(t-1) + \varepsilon(t) \quad E.51$$

donde tenemos un modelo AR dentro de un modelo que contiene una dependencia en el tiempo $\partial \cdot t$. Por lo tanto, si nuestro modelo se puede definir mediante esta ecuación, presenta una dependencia en tiempo y por lo tanto no será estacionaria.

El test KPSS, devuelve un número igual o superior a 0, donde el valor aumenta al aumentar la posibilidad de que la señal sea estacionaria. Al igual que el test ADF, existe un punto de corte definido para la probabilidad de que la suposición sea errónea. En este caso, el test KPSS, tiene en cuenta la longitud de la muestra y no afecta en el punto de corte.

3.3. Orden del modelo Autorregresivo

Para poder modelar correctamente una señal mediante un modelo AR, es necesario utilizar el orden que minimice el error de predicción. Como hemos visto anteriormente, el test GS, el BiAR-COH y la PDC, requieren que el usuario proporcione el orden con el que se quiere modelar las señales.

Es muy importante elegir bien el orden del modelo, ya que es un parámetro muy sensible (Pereda, Quiroga y Bhattacharya 2005). Este parámetro depende de las características de la ventana y será distinto en cada una de ellas. Para una misma señal, los resultados pueden ser muy distintos en función del orden del modelo que se utilice, por lo tanto, una mala elección implica coeficientes AR que no modelen correctamente la señal.

Existen distintos métodos para el cálculo del orden de un modelo AR. A continuación, se describen los utilizados en este estudio. En nuestro caso, ambos métodos utilizan la función de verosimilitud.

La función de verosimilitud (likelihood), es una función que nos permite establecer la densidad de probabilidad máxima que existe en función del parámetro utilizado (Geweke 1982). En nuestro caso, la función nos definirá cómo se ajusta cada uno de los modelos (parámetro) a la señal original. Donde cada modelo presenta un orden distinto ($p=1, 2, \dots, N$). Hay que recordar que los coeficientes de cada modelo son los que mejor se ajustan a la señal para ese orden y definición del modelo (AR, media, tendencia...)

Es lógico pensar que cuanto más alto sea el orden del modelo, más se ajustará a la realidad de la señal. Esto puede crear un efecto de sobre ajuste en la señal, donde la adición de más retardos temporales creará una aparición de frecuencias no existentes en la señal original, siendo perjudicial para su posterior análisis en frecuencia. Para evitar este problema, algunos métodos incorporan una penalización al número de parámetros utilizados en el modelo, para así beneficiar a las aproximaciones con un orden inferior.

3.3.1. Criterio de información de Akaike

El criterio de información de Akaike (AIC), se basa en la búsqueda del modelo que proporcione la máxima verosimilitud. Como hemos visto anteriormente, este siempre será utilizando el orden igual a la longitud de la señal, que se corresponde al máximo orden posible. Existen diferentes mecanismos para evitar este efecto, uno de ellos consistente en utilizar la función logarítmica de la función de verosimilitud (log-likelihood). Para señales con un gran número de muestras, esta función tiende al orden infinito.

(Akaike 1974) definió el criterio de información de Akaike como (E.52)

$$AIC = k - \ln (\hat{L}) \quad E.52$$

Donde k es el número de variables que presenta el modelo que, dependiendo de si se tienen en cuenta la media y la tendencia, será igual a $p+1$ o a $p+2$. Y donde L representa la función de máxima verosimilitud.

Como se puede observar, se utiliza la función logarítmica de verosimilitud para intentar reducir el efecto de constante incremento que se produce en la función de verosimilitud al aumentar el orden del modelo.

El valor mínimo de AIC corresponde al valor que optimiza el número de variables utilizadas para modelar la señal.

En cualquier caso, para evitar que la función devuelva valores demasiado altos, o presente una aproximación a una señal continua, se limitan los valores máximos y mínimos para el cálculo del valor AIC.

3.3.2. Criterio de información Bayesiano

Schwarz, en el 1978, propuso un modelo alternativo donde se tuviese en cuenta la penalización de la longitud de la señal. Describe como, en determinados casos, si la longitud de la señal es muy grande en comparación al máximo número de variables permitidas en el cálculo del AIC, éste siempre recomendará la utilización del máximo de variables permitidas.

Por lo tanto, (Schwarz 1978) definió el criterio de información Bayesiano (BIC)

$$BIC = \ln(N) \cdot k - 2 \cdot \ln(\hat{L}) \quad E.53$$

Donde N es el número de muestras de la señal, k es el número de variables que presenta el modelo y L representa la función de máxima verosimilitud.

Bajo algunas circunstancias, el BIC es un método consistente. Si existe un orden adecuado para modelar la señal, donde la probabilidad de modelado se acerca a la unidad, éste siempre será el orden escogido por el modelo BIC. Establece, además, que siempre se elegirá el modelo de orden más pequeño para cualquier longitud de señal. Al igual que el AIC, el BIC óptimo es el que presenta el valor más pequeño.

Hay que recordar que existen señales que no presentan un buen modelado utilizando sistemas AR, ya sea porque son señales no lineales, señales con un gran componente de ruido, entre otros. En este caso, tanto el criterio BIC como el AIC siempre presentarán un valor muy elevado, y en la mayoría de casos recomendarán el orden máximo permitido. Es por eso que, aunque no es necesario establecer un máximo y un mínimo en el caso del BIC, es recomendable para evitar estas situaciones.

4. APLICACIÓN DE LOS MODELOS ANALÍTICOS AL CONTEXTO CLÍNICO

Los modelos analíticos anteriormente descritos han sido aplicados en el contexto clínico en una población de recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, de Madrid, entre agosto de 2010 y octubre de 2012. Todos los pacientes nacidos antes de la semana 31 de gestación, que requiriesen soporte ventilatorio con una presión media en vía aérea ≥ 4 cm H₂O o una FiO₂ >30%, fueron evaluados prospectivamente mediante ecocardiografía para medir el gasto cardíaco sistémico, estimado en base al FVCS. Entre ellos, aquéllos que tuvieran monitorización invasiva de la presión arterial, fueron considerados elegibles para los estudios de autorregulación del FSC. Los criterios de exclusión fueron las malformaciones congénitas mayores, edad postnatal mayor de 12 horas en el momento de la evaluación, o consentimiento informado denegado.

El protocolo del estudio está detallado en (Bravo et al. 2015) y fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, con número de registro (), estando registrado en la base de datos europea para estudios (EurodraCT 2009-010901-35).

4.1. Monitorización ecocardiográfica

Se realizaron exámenes ecocardiográficos en las primeras 12h tras el nacimiento, con un mínimo de dos mediciones separadas al menos 60' entre ellas. Los pacientes que presentaron un FVCS < 41 ml/kg/min en cualquier momento durante las primeras 24 h, fueron incluidos en un estudio de intervención ciego, controlado con placebo, para testar la eficacia de la dobutamina en el tratamiento del bajo FVCS. (Bravo et al. 2015; Osborn, Evans y Kluckow 2003)

El tratamiento consistió en la administración de dobutamina (o un volumen equivalente de placebo) en incremento escalonado (5-10-15-20 µg/Kg/min) y el seguimiento ecocardiográfico seriado hasta la estabilización del FVCS (>41 ml/kg/min), o el fracaso terapéutico (dosis máxima de infusión de dobutamina o placebo y FVCS persistentemente < 41 ml/kg/min). A partir de este momento, el

FVCS fue evaluado de forma seriada a las 24, 48, 72 y 96 horas de edad postnatal. El manejo de la presión arterial se realizó siguiendo los protocolos vigentes en la propia unidad que no incluyeron la administración de dobutamina.

Para reducir la influencia de la variabilidad inter-observador, los estudios longitudinales en cada uno de los pacientes los realizó una misma persona, en la mayoría de los casos. Las imágenes fueron almacenadas y revisadas a posteriori por un único investigador que aprobó o rechazó los estudios, en función de una serie de criterios de calidad predefinidos. Todos los estudios fueron realizados mediante el equipo Vivid S5™ (General Electric, Wauwatosa, US).

4.2. Monitorización de oximetría cerebral y otras variables fisiológicas

Los pacientes fueron monitorizados de forma continua para el registro de presión arterial invasiva y saturación periférica de oxígeno (SaO₂), mediante un equipo IntelliVueMP50 (Phillips, Best, The Netherlands).

La oxigenación-perfusión cerebral fue medida mediante un equipo comercial de espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS), NIRO-200NX (Hamamatsu Photonics, Fukuoka, Japón). El sensor fue emplazado a nivel frontoparietal, y se rotó periódicamente para evitar complicaciones derivadas de la presión o el calor sobre el pie subyacente. Se obtuvieron las tendencias de las hemoglobinas (HbO₂ y Hb_r), la hemoglobina total (Hb_t) y la saturación tisular regional de oxígeno (rStO₂), que representa la razón entre HbO₂ y Hb_t.

Los parámetros clínicos y bioquímicos disponibles, relacionados directa o indirectamente con los patrones de oxigenación-perfusión sistémica o cerebral, fueron prospectivamente obtenidos de la historia clínica y registrados en el cuaderno de recogida de datos del estudio.

4.3. Estudios de Ultrasonografía-Doppler cerebral

Se realizaron estudios de ultrasonografía cerebral de forma precoz (primeras 24 h) y seriada (4, 7, 14 días y a las 36 semanas de edad postconcepcional) para una correcta clasificación de la lesión estructural del sistema nervioso central. Se valoró

la presencia de anomalías en la estructura presentes al nacer, así como lesiones adquiridas perinatales (presentes en la primera ecografía en primeras horas tras el nacimiento), y aquéllas de desarrollo más tardío. Las lesiones adquiridas se clasificaron en lesiones hemorrágicas (hemorragia intraventricular (HIV) grados 1-3, e infarto hemorrágico periventricular (IHPV)) o isquémicas (lesión de sustancia blanca (LSB) quística y no quística), siguiendo el sistema de clasificación utilizado en trabajos previos del grupo (Pellicer et al. 2005, 2009). Se evaluaron, así mismo, las estructuras de la fosa posterior y la región cortico-subcortical.

Se diseñó el programa informático BioAcSys (Fundación para la investigación del Hospital La Paz) para poder disponer de un sistema de adquisición de datos provenientes de distintos equipos médicos y sincronizarlos en tiempo. Esta herramienta permite la adquisición de los datos procedentes del monitor de constantes fisiológicas y del equipo de oximetría cerebral, además de otros equipos que permitan la captura de datos mediante un protocolo RS-232. Con esta herramienta permite visualizamos todos los valores que se están generando en la pantalla del ordenador, y permite añadir comentarios y marcas de tiempo para identificar posteriormente los eventos de interés.

Así, la presión arterial intravascular (sistólica, diastólica y media), SaO_2 , frecuencia cardíaca, y rStO_2 son registrados de forma continua y sincronizada en el tiempo en el ordenador. El monitor de paciente, proporciona los datos cada 1024ms (0.976Hz). El equipo NIRS, fue configurado para una frecuencia de entrega de datos de 2Hz (500ms).

En ningún caso se obtuvieron datos sensibles del paciente, y todos los registros fueron almacenados utilizando un código de estudio que mantenía la identidad del paciente oculta.

4.4. Análisis de datos

Se buscaron las zonas libres de artefactos utilizando un programa realizado en Matlab (Matworks Inc, Natick, Massachusetts), teniendo en cuenta las marcas realizadas por los investigadores, donde se indicaban intervenciones relevantes (cambio de dosis de medicación, por ejemplo) y los cambios en los registros irrelevantes (debidos a manipulaciones o rotaciones del sensor NIRS, entre otros). Además, se comprobó la calidad de los valores proporcionados por el equipo NIRS utilizando el indicador de calidad que acompaña cada valor. Se permitió una falta de

datos máxima de 2 valores seguidos en los datos de presión arterial media (PAM) y SaO_2 , y de 4 valores seguidos en el caso del rStO_2 (valores ausentes o marcados como no fiables). Estos valores fueron calculados utilizando la interpolación con los datos contiguos. En cualquier caso, no podía faltar más del 10% de los valores de la ventana (17 valores de PAM y SaO_2 y 36 valores de rStO_2).

Escaneando las señales muestra a muestra, se han seleccionado las ventanas de 30 minutos que cumplen estas condiciones. Para evitar la sobreestimación de algunos periodos y pacientes, no se permitió el solapamiento de las ventanas en tiempo.

Para poder aproximar la tendencia de la saturación cerebral a la tendencia del FSC, tal y como hemos visto anteriormente, es necesario que el contenido de oxígeno en sangre sea estable. Se ha definido una variación máxima de la SaO_2 inferior al 5%.

Los valores de PAM y de rStO_2 provienen de dos fuentes distintas de señal y están a frecuencias de muestreo diferentes, donde la PAM tiene 1758 muestras y el rStO_2 3600. Para facilitar la comprobación de estacionariedad, se realiza una interpolación en las señales PAM para obtener una señal de 3600 muestras.

Una vez seleccionadas las ventanas con señales continuas, sin artefactos, con una SaO_2 constante, y con una longitud homogénea, se elimina la componente continua y la tendencia de la señal, y se analiza si cumplen el criterio de estacionariedad.

Una vez unificadas todas las ventanas a 3600 muestras, se calculan los valores ADF de las señales de PAM y rStO_2 . Se permite un máximo de 30 retardos para el cálculo de los valores ADF correspondiente al criterio descrito anteriormente. Se compara el valor obtenido con los valores de corte calculados previamente para señales de longitud igual a 3600, y con un intervalo de confianza del 1%. Si algún valor ADF es más negativo que el valor de corte, se considera que esa señal en esa ventana es estacionaria.

Si no se ha podido demostrar que ambas señales sean estacionarias, se realiza el análisis alternativo KPSS, donde se permite un número máximo correspondiente a $\sqrt{N}$ (raíz de la longitud de la señal), correspondiendo a una $p=60$. En este caso, también se utiliza el intervalo de confianza del 1%.

Sólo en el caso que ambas señales de la ventana hayan sido clasificadas como estacionarias por alguno de los dos métodos anteriores, serán consideradas válidas

para el estudio. Las ventanas que no cumplen la condición de estacionariedad, serán rechazadas.

A las señales originales de PAM y rStO₂ (las señales de 1758 y 3600 muestras, respectivamente), se les aplica un filtro Hamming paso bajo de alto orden (igual al número de muestras dividido por 3), con una frecuencia de corte a 0.095Hz. Posteriormente, cada ventana es diezmada a una muestra cada 5 segundos (0.2Hz), utilizando un filtro promedio. De esta manera se unifica la frecuencia y el número de muestras de todos los parámetros fisiológicos, de todas las ventanas, a 360 muestras. Posteriormente se elimina la media de las señales.

Con el filtrado paso bajo, las señales pierden variabilidad temporal y existe la posibilidad de que no sea suficiente para ser modelada mediante un proceso AR. Para evitar este problema, se descartan las ventanas cuya PAM o rStO₂ presentan una variabilidad inferior al 3%.

Para obtener el orden del modelo AR óptimo, se obtienen los valores de BIC y AIC de las señales PAM y rStO₂ de cada una de las ventanas. Se limita el número de variables (k) entre 3 y 25. Se considera el orden BIC óptimo el correspondiente al valor mínimo BIC. Se obtiene el orden AIC óptimo de igual forma. El orden utilizado para el modelado AR posterior será el orden mínimo entre el recomendado por el método BIC y el AIC.

Si en ambos casos el orden recomendado es 25, se considerará que la señal no es estacionaria, pues requiere un orden demasiado elevado para ser modelada, y la ventana será descartada. Esta condición no se tendría que dar ya que se han utilizado ordenes más pequeños para establecer la estacionariedad.

Para realizar el análisis de COH y de Ganancia, se dividen las ventanas de 30 minutos en 5 segmentos de 10 minutos, con un solapamiento del 50%. Se aplica una ventana de Hanning para eliminar la discontinuidad producida en los extremos de cada sub-ventana. Posteriormente se calcula el espectro de COH(f) y de ganancia $G(f)$, y se obtienen los valores medios (COH y G) entre las frecuencias 0.003Hz y 0.04Hz.

Para la realización del análisis GS, se aplica un filtro de Hamming paso bajo de alto orden ($\text{orden} = N/3$), con una frecuencia de corte de 0.04Hz en las señales de 30 minutos. Una vez obtenidas ambas señales, se realizan los dos análisis GS, el $GS_{\text{PAM} > \text{rStO}_2}$, que cuantifica la influencia que ejerce la señal PAM sobre la señal rStO₂, y la $GS_{\text{rStO}_2 > \text{PAM}}$, que cuantifica el caso contrario.

Para el cálculo del espectro BiAR-COH, se realizan los dos modelos BiAR sobre las señales PAM y rStO₂, utilizando el orden óptimo para el cálculo en cada una de ellas. Donde se obtiene la matriz de coeficientes A (E.41), y la matriz H (E.43). se calcula la varianza del error de predicción, y se aplica la ecuación (E.47) para obtener la representación frecuencial *BiAR-COH(f)*. Se obtiene el valor BiAR-COH de la ventana calculando el valor medio entre las frecuencias 0.003Hz y 0.04Hz.

Utilizando la misma matriz de coeficientes A, se calculan la $PDC_{PAM>rStO_2}(f)$ y la $PDC_{rStO_2>PAM}(f)$. Se calcula el valor $PDC_{PAM>rStO_2}$ y $PDC_{rStO_2>PAM}$ como la media de los valores entre las frecuencias de 0.003Hz y 0.04Hz.

Una vez establecidas las ventanas válidas para el estudio de autorregulación, se asocian a ellas todos los parámetros clínicos y bioquímicos de interés.

4.5. Estadística

Para comparar la capacidad de los distintos métodos propuestos para el análisis de la autorregulación del FSC se han realizado dos tipos de estudio, uno a nivel de ventana y otro a nivel de paciente.

Para poder determinar la capacidad de cada método para clasificar el estado de autorregulación de cada ventana frente a parámetros fisiológicos de control se han utilizado las curvas ROC. Estas nos permiten la representación de la sensibilidad y la especificidad de cada método para determinar si existe o no pérdida de autorregulación para cada uno de sus posibles valores. Se ha realizado el mismo análisis corregido por la edad gestacional.

El punto de corte óptimo para obtener un clasificador, se obtiene utilizando el valor máximo del índice de Youden (E.54), el cual corresponde al valor que maximiza la especificidad y selectividad de la curva ROC

$$Y_{max} = \max (especificidad(i) + [selectividad(i) - 1]) \quad E.54$$

Se ha obtenido el ajuste por edad gestacional a nivel de ventana, utilizando las ecuaciones generalizadas.

Para definir un indicador del estado de autorregulación general del recién nacido, se han utilizado las ecuaciones generalizadas para obtener la capacidad de predicción ajustado por las medidas repetidas (distintas ventanas para un mismo paciente).

También se ha utilizado la edad gestacional como covariante para realizar un análisis a nivel de paciente ajustado por edad gestacional. La asociación que presentan los parámetros fisiológicos con los métodos propuestos se ha analizado mediante modelos mixtos.

Todos los datos han sido analizados utilizando el SPSS 23 (SPSS inc., Chicago, US). Los datos cuantitativos se presentan con la media ($\pm$ desviación estándar), los datos cualitativos se representan en número y porcentaje.

5. RESULTADOS

De los 127 recién nacidos incluidos en el estudio, 119 presentan algún dato continuo registrado, de los cuales 81 cuentan con registros simultáneos de las 3 señales requeridas para el cálculo de la autorregulación del FSC (PAM, rStO₂ y SaO₂), sumando un total de 38110 minutos. Algunos pacientes disponen de un periodo muy corto de registro debido a problemas con la adquisición por parte de algunos equipos. En el anexo 1 y 2 se adjuntan dos artículos donde se documenta la dificultad para obtener medidas de oxigenación cerebral de forma continuada. Debido a la naturaleza de algunos pacientes y eventos durante los registros (edema, pelo, movimiento, líquido extra-axial), la señal obtenida es discontinua en el tiempo, siendo prácticamente imposible obtener ventanas consecutivas de 30 minutos.

En 70 de los 81 pacientes potencialmente elegibles, se han obtenido un total de 860 ventanas de 30 minutos (25800 minutos) libres de artefactos, es decir, sin zonas identificadas como tal por el equipo de investigación clínica, con más del 90% de valores válidos, y que presentan una oxigenación periférica estable ($\Delta\text{SaO}_2 < 5\%$). Esto representa un 86% de los candidatos con registros simultáneos, y un 67.7% del tiempo total de registro.

La utilización de ventanas de menor duración permite la obtención de más ventanas, pero disminuye el tiempo total de registros utilizados (Figura 16).

Figura 16. Relación entre la cantidad de ventanas obtenidas respecto de su longitud (eje izquierdo). Porcentaje del tiempo total que representan las ventanas seleccionadas (eje derecho).

Un 48% de las ventanas han pasado el test de estacionariedad y han presentado una variación de al menos el 3%. Quedando un total de 360 ventanas obtenidas en 54 pacientes, lo que representa el 77% de los pacientes que presentan ventanas libres de artefactos. La media de ventanas obtenidas por paciente es de 7 (5), con un rango entre 1 y 23. La edad postnatal al inicio y al final del estudio fue de 6.0 (3.0) y 29 (7.5) horas.

Las características clínicas de los recién nacidos que han sido seleccionados para el estudio de autorregulación se recogen en la tabla (Tabla 1).

Edad gestacional (sem), media (DE)	27.0 (1.9)
Peso de recién nacido(g), media (DE)	930 (257)
SNAPPE-II $\geq$ 45, N(%)	8 (14.8)
Múltiple, N(%)	13 (24.0)
Varón, N(%)	29 (53.7)
Cesárea, N(%)	33 (61.0)
Corioamnionitis , N(%)	15 (27.8)
Corticoides antenatales, N(%)	5 (9.2)
Soporte cardiovascular, N(%)	11 (20.4)
Ventilación invasiva, N(%)	27 (50.0)
Ductus arterioso persistente, N(%)	23 (42.6)
Enterocolitis necrotizante, N(%)	12 (22.2)
Displasia broncopulmonar, N(%)	15 (27.8)
USc normal, N(%)	25 (46.3)
HIV3_4, N(%)	7 (13.0)
Mortalidad, N(%)	5 (9.3)
HIV3_4 y muerte, N(%)	3 (5.5)

Tabla 1. Características perinatales y principales diagnósticos neonatales de los recién nacidos incluidos en los estudios de autorregulación del FSC.

A continuación, se describen los resultados obtenidos por los distintos métodos de análisis de autorregulación. El estado de la capacidad de autorregulación derivada de los métodos aplicados se contrasta con la situación clínica del recién nacido, tanto a nivel de ventana (momento en el que se toma el registro), como a nivel de paciente (valor promedio de ventanas). Se reporta, además, la capacidad predictiva de la evolución clínica de los clasificadores de autorregulación obtenidos en la población de estudio.

Se han agrupado los resultados por principio de funcionamiento. Donde tenemos la dependencia entre señales ($PAM < rStO_2$) o causalidad ($PAM > rStO_2$ y $rStO_2 > PAM$).

5.1. Análisis por ventana

5.1.1. Análisis de dependencia entre señales

Los resultados obtenidos en la dependencia entre señales ($PAM < rStO_2$) por el sistema BiAR-COH propuesto en este estudio se comparan con los obtenidos por otros métodos clásicos, COH y G, utilizados en estudios precedentes.

Los valores BiAR-COH, COH y G se han obtenido como la media de los valores comprendidos en las frecuencias 0.003Hz y 0.04Hz de sus respectivos valores BiAR-COH(f), COH(f) y G(f).

En relación a la situación fisiopatológica de los pacientes, el método BiAR-COH ha mostrado una capacidad de predicción de las ventanas que asociaban un bajo FVCS ($FVCS \leq 41$ ml/Kg/min), con un área bajo la curva ROC de 0.84 (IC 95%: 0.77-0.90; $P < 0.000$). La capacidad predictiva del bajo FVCS de los métodos alternativos ha sido, respectivamente de 0.60 (IC 95%: 0.51-0.70; $p=0.05$) para COH y de 0.62 (IC 95%: 0.53-0.72; $p=0.016$) para G (Figura 17).

Figura 17. Representación de la capacidad predictiva del bajo FVCS de los diferentes métodos de análisis de dependencia de señales. Donde las cajas blancas muestran los resultados de BiAR-COH y las cajas rayadas la COH.

Para crear un clasificador para la detección de pacientes con un bajo FVCS ($\text{FVCS} \leq 41 \text{ ml/Kg/min}$), se utiliza el índice de Youden sobre las curvas ROC obtenidas anteriormente. El punto de corte óptimo para el BiAR-COH es de 0.577, con una sensibilidad y una especificidad de 0.8 y 0.76, respectivamente. En el caso del método COH, el punto óptimo es 0.516, con una sensibilidad de 0.66, y una especificidad de 0.63. En el caso del método G no existe un punto óptimo, ya que la curva ROC es muy plana (Figura 18).

Figura 18. Curvas ROC para los diferentes clasificadores de los métodos de estudio de la dependencia de señales y el FVCS. Línea negra BiAR-COH, línea discontinua

El método BiAR-COH ha mostrado una buena capacidad predictiva de la mortalidad, con un área bajo la curva ROC de 0.77 (IC 95%: 0.68-0.83; $p < 0.000$). Por su parte, la capacidad predictiva de mortalidad del método COH es aceptable, aunque menor, con un área bajo la curva ROC de 0.67 (IC 95%: 0.59-0.75; $p < 0.001$). El método G no ha presentado capacidad de predicción de mortalidad significativa ($p = 0.335$) para esta población de alto riesgo.

Se han considerado como “pacientes de alto riesgo de evolución adversa” aquéllos que reunían al menos tres de las siguientes características: edad gestacional por debajo de 28 semanas completas, SNAPPE-II > 45 , FVCS ≤ 41 ml/Kg/min, necesidad de ventilación mecánica invasiva o soporte cardiovascular, presencia de HIV grado 3 o IHPV, lesión de sustancia blanca (quística o no quística), o muerte. 142 (39.4%) ventanas pertenecientes a 22 niños, han sido clasificadas con un alto riesgo de evolución adversa (Riera et al. 2014).

El método BiAR-COH ha presentado una capacidad predictiva del alto riesgo de evolución adversa, con un área bajo la curva ROC de 0.68 (IC 95%: 0.62-0.74; $p < 0.000$). El método COH ha presentado un área bajo la curva ROC de 0.70 (IC 95%: 0.64-0.76; $p < 0.000$). Por su parte, con el método G se ha obtenido un 0.57 (IC 95%: 0.50-0.63; $p = 0.05$).

Además, el clasificador BiAR-COH (con corte a 0.577) ha presentado una asociación con las ventanas con un índice de PAM muy bajo, definido como el porcentaje de tiempo en el que la PAM ha tenido un valor inferior, expresado en mmHg, a las semanas de gestación del recién nacido (EG) - 5 (%PAM <EG-5). Se ha observado un área bajo la curva ROC de 0.63 (IC 95%:0.56-0.70; $p<0.000$). Ni el método COH ni el método G han reportado asociación alguna con este parámetro.

5.1.2. Análisis de causalidad

5.1.2.1. Análisis de causalidad de Granger (GS)

Para realizar este análisis de causalidad se utiliza un filtro paso bajo de 0.04Hz para filtrar las señales PAM y rStO₂ de las ventanas estacionarias y se busca el orden óptimo del modelo AR. Se obtienen los valores $GS_{PAM>rStO_2}$ y $GS_{rStO_2>PAM}$ de cada ventana. Estos valores no son comparables, ya que el modelo AR presenta un orden distinto. Para ello, se realiza todo el proceso descrito en la sección Métodos (E.35 y E.36), obteniendo un clasificador GS (valor binario), donde el punto de corte se selecciona con la función de distribución normalizada al 5%. Con esta configuración no se obtiene ningún resultado estadísticamente significativo. Si el clasificador se realiza utilizando una normalización al 1% de la función de distribución, se obtiene una asociación del clasificador $GS_{PAM>rStO_2}$ con el valor del FVCS, con un área bajo la curva ROC de 0.59 (IC 95%: 0.53-0.66; $P=0.005$). No se obtiene ningún resultado estadísticamente significativo del clasificador $GS_{rStO_2>PAM}$.

5.1.2.2. Análisis PDC

Se ha realizado el análisis de la causalidad PDC entre las señales PAM y rStO₂. Donde la $PDC_{PAM>rStO_2}$ y la $PDC_{rStO_2>PAM}$ representan la media de los valores obtenidos en cada uno de los casos para las frecuencias de 0.003Hz a 0.04Hz (mimas frecuencias que el análisis de dependencia).

En este caso, los valores $PDC_{PAM>rStO_2}$ y $PDC_{rStO_2>PAM}$ no son iguales y no presentan ninguna asociación ($p=0.185$).

El método $PDC_{PAM>rStO_2}$ que representa la influencia de la presión arterial sobre los cambios en la saturación cerebral de oxígeno (subrogado del FSC), ha mostrado una buena capacidad predictiva para el bajo FVCS ($FVCS \leq 41$ ml/Kg/min), con un área

bajo la curva de 0.68 (IC 95%: 0.59-0.77; $p=0.001$). Utilizando las ecuaciones generalizadas, se ha corregido el valor de $PDC_{PAM>rStO2}$ por la edad gestacional ($PDC^{GA}_{PAM>rStO2}$), mejorando la capacidad predictiva en este caso, con un área bajo la curva de 0.72 (IC 95%: 0.63-0.81; $p<0.000$). Ni el análisis $PDC_{rStO2>PAM}$ ni el $PDC^{GA}_{rStO2>PAM}$ han presentado asociación alguna con el bajo FVCS (Figura 19).

Figura 19. Curva ROC para el FVCS y los predictores de causalidad. Línea negra representando el análisis $PDC_{PAM>rStO2}$, línea discontinua $PDC_{rStO2>PAM}$, y línea gris $PDC^{GA}_{PAM>rStO2}$

Utilizando distintas definiciones de bajo FVCS, la que presenta una mayor asociación con el análisis de causalidad $PDC_{PAM>rStO2}$ es la que clasifica el bajo FVCS como los valores inferiores a 31ml/Kg/min, con un área bajo la curva ROC de 0.78 (IC 95%: 0.68-0.89; $p<0.000$). En este supuesto, el análisis $PDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ para un FVCS < 31ml/Kg/min presenta un área bajo la curva ROC de 0.82 (IC 95%: 0.72-0.93; $p<0.000$) (Figura 20).

Figura 20. Curva ROC para el FVCS y los predictores de causalidad corregidos por la EG. Línea negra $PDC_{PAM>rStO2}$, línea discontinua $PDC_{rStO2>PAM}$, y línea gris $PDC^{GA}_{PAM>rStO2}$

Utilizando el índice máximo de Youden, se obtiene el clasificador $PDC_{PAM>rStO2}$ asociado al bajo FVCS ($FVCS \leq 41$ ml/Kg/min) con el valor de corte situado en 0.554 con una sensibilidad de 0.60 y una especificidad de 0.75. Utilizando este clasificador, se obtiene una asociación con el $\%PAM < EG-5$, con un área bajo la curva de 0.61 (IC 95%: 0.51-0.71; $p < 0.037$).

5.1.3. Otros resultados

La PAM no ha presentado ninguna capacidad predictiva del bajo FVCS ($p=0.71$). Utilizando el índice de PAM muy bajo ya definido ($\% PAM < EG-5$), éste ha mostrado una asociación con el bajo FVCS (≤ 41 ml/Kg/min), con un área bajo la curva de 0.71 (IC 95%: 0.62-0.81; $p < 0.000$). El índice de PAM bajo, definido como el porcentaje de tiempo con PAM inferior a la EG -1 ($\%PAM < EG-1$) no ha mostrado ninguna asociación con el bajo FVCS ($p=0.39$).

rStO2 no ha presentado ninguna asociación con el bajo FVCS. Tampoco se han encontrado asociaciones entre rStO2 y el índice de PAM bajo o muy bajo.

El orden de los modelos BiAR-COH y PDC no han mostrado asociaciones con los parámetros de resultado clínico explorados.

En un 39.6% de los pacientes que presentan más de una ventana válida para el análisis, éstas mostraron uniformidad al 100% en el clasificador BiAR-COH, con un punto de corte en 0.46 (100% de las ventanas por encima o por debajo del punto de corte).

5.2. Análisis por paciente

Utilizando las ecuaciones generalizadas, se han obtenido los resultados de medidas repetidas (ventanas) para cada recién nacido. Donde el prefijo p delante del método, describe la media por paciente.

5.2.1. Análisis de dependencia

Se ha definido el fallo circulatorio como la necesidad de soporte cardiovascular en las primeras 24 horas de vida. Este resultado clínico ha presentado una asociación con el análisis pBiAR-COH, que muestra una capacidad predictiva de fallo circulatorio (OR 1.33; IC 95%: 1.16-1.52; $p=0.000$). En el caso de utilizar la corrección por EG, esta capacidad predictiva de pBiAR-COH^{EG} se mantiene (OR 1.19; IC 95%: 1.036-1.368; $p=0.014$). Los análisis pCOH y pCOH^{EG} por su parte, han mostrado una capacidad predictiva de fallo circulatorio (OR 9.0; IC 95%: 3.1-26.7; $p<0.001$; y OR 2.57; IC 95%: 1.653-3.987; $p=0.000$, respectivamente). Ni la pG ni la pG^{EG} han mostrado asociación alguna con el fallo circulatorio.

Los recién nacidos clasificados como pacientes de alto riesgo de evolución adversa, según la definición del apartado 5.1.1, han presentado una asociación con el análisis pBiAR-COH ($p=0.006$), y pCOH ($p<0.02$). Sólo el análisis pBiAR-COH ha presentado una capacidad de predicción con (OR 1.023; IC 95%: 1.007-1.009; $p<0.004$).

Analizando las hemorragias intraventriculares graves (HIV-3 e IHPV), la capacidad de ser predichas mediante el pBiAR-COH es alta (OR 2.45; IC 95%: 1.71-3.50; $p=0.000$). No se ha encontrado asociación entre la hemorragia intraventricular grave (HIV-3 e IHPV) ni con pCOH ($p=0.13$) ni con pG ($p=0.45$). Por su parte, utilizando la corrección por EG, solo el análisis pBiAR-COH^{EG} predice la hemorragia intraventricular grave (OR 2.46; IC 95%: 1.476-4.110; $p<0.001$) (Figura 21).

Figura 21. Capacidad de predicción a nivel de paciente de la hemorragia intraventricular grave. Las cajas blancas, pBiAR-COH; las cajas rayadas, pCOH.

La mortalidad ha resultado estar estadísticamente asociada con el análisis pBiAR-COH ($p < 0.01$) pero no con pCOH ($p = 0.36$) ni con pG ($p = 0.38$). (Figura 22). Tanto pBiAR-COH como pBiAR-COH^{EG} predicen la mortalidad (OR 3.36; IC 95%: 2.178-5.195; $p = 0.000$ y OR 2.46; IC 95%: 1.424-4.255; $p < 0.001$, respectivamente) (Figura 22).

Figura 22. Capacidad de predicción de muerte a nivel de paciente. Cajas blancas, pBiAR-COH; cajas rayadas, pCOH.

Solo se ha encontrado asociación entre el alto riesgo de evolución adversa y el análisis pBiAR-COH ($p<0.006$), con una capacidad de predicción de (OR 1.023; IC 95%: 1.007-1.039; $p<0.004$).

5.2.2. Análisis de causalidad

5.2.2.1. 5.2.2.1 Análisis de causalidad de Granger

El análisis de causalidad de Granger (GS), presenta un rango de valores infinito, donde su distribución de probabilidad del resultado depende del orden utilizado en el modelo AR. Para poder realizar la homogenización entre distintas ventanas, sólo se puede utilizar como clasificador. No se ha obtenido ninguna asociación utilizando el análisis de medidas repetidas sobre la causalidad de Granger.

5.2.2.2. 5.2.2.2 Análisis PDC

Se ha encontrado una asociación del fallo circulatorio (necesidad de soporte cardiovascular dentro de las primeras 24h de vida) con la $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ presentando una capacidad de predicción de (OR 1.362; IC 95%: 1.111-1.674; $p=0.000$) (Figura 23). No se ha obtenido ninguna asociación del fallo circulatorio con el análisis $pPDC^{GA}_{rStO2>PAM}$.

Existe una asociación entre el alto riesgo de evolución adversa y el análisis $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ ($p<0.002$), con una capacidad de predicción de (OR 2.264; IC 95%: 1.332-3.849; $p<0.003$).

La $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ ha presentado una capacidad de predicción de la hemorragia intracraneal grave (HIV-3 e IHPV) con un resultado de (OR 4.03; IC 95%: 1.89-8.55; $p<0.003$) (Figura 23). El análisis $pPDC^{GA}_{rStO2>PAM}$ no ha mostrado ninguna asociación.

La mortalidad ha presentado una asociación con el análisis $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ ($p<0.010$), con una capacidad de $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ para predecir la mortalidad (OR 3.13; IC 95%: 1.60-4.45; $p<0.002$) (Figura 23). Tampoco se ha encontrado ninguna asociación de $pPDC^{GA}_{rStO2>PAM}$ con la mortalidad.

Figura 23. Capacidad predictiva de la $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ para clasificar el fallo circulatorio precoz, la hemorragia intracraneal grave y la muerte.

En el caso del análisis de pPDC, los valores presentan una mejora al ser corregidos por la EG ($pPDC^{EG}$), por lo que no se presentan resultados sin la corrección.

Los valores $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$ y $pPDC^{GA}_{rStO2>pam}$ son independientes y la utilización de $pPDC^{GA}_{rStO2>pam}$ como covariable no mejora la capacidad predictiva de $pPDC^{GA}_{PAM>rStO2}$.

6. DISCUSIÓN

6.1. Desarrollo del software para el registro continuo de datos

Una de las mayores dificultades para la realización de un buen estudio de la autorregulación del FSC en recién nacidos recae en la correcta adquisición de los datos de forma continua. Hay que recordar que estos estudios se realizan en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI neonatal), que requieren una monitorización de constantes y, en la mayoría de los casos, algún tipo de soporte vital. Por lo tanto, es fundamental disponer de un sistema de adquisición fácil, autónomo, de configuración rápida, mínimamente invasivo para el paciente, y que no interfiera en el día a día de los cuidados y rutinas clínicas del recién nacido.

Existen dispositivos específicos para la adquisición de datos fisiológicos de manera continua, siendo la mayoría de ellos modulares, y permitiendo cierto pre procesamiento de la señal. Estos equipos están enfocados principalmente a la experimentación, o a situaciones donde el paciente no requiere de una monitorización para el control de su estado vital (prácticamente limitado a pacientes sanos). Esta limitación se debe a que las medidas de los valores fisiológicos, en la mayoría de estos equipos, no están normalizados o estandarizados para el manejo clínico. En nuestro caso, sería necesario su utilización conjunta con los equipos de monitorización clínica usados dentro del protocolo de la UCI neonatal. Por lo tanto, estos equipos proporcionan un sistema de adquisición fácil y autónomo, pero son relativamente invasivos, ya que implican una duplicación de muchos sensores, algunos de ellos muy invasivos, como el de PAM. Esto puede dar lugar a interferencia eléctrica o mecánica sobre la medida obtenida mediante los monitores clínicos del paciente. Este tipo de equipos fueron muy utilizados en los primeros estudios de autorregulación, cayendo en desuso con el paso del tiempo (Wong et al. 2008).

Es lógico pensar que, si se disponen de equipos de medición colocados en el propio paciente, la mejor solución es extraer los datos de éstos, y añadir únicamente los dispositivos que no formen parte del protocolo de la UCI neonatal. En los estudios de autorregulación publicados últimamente se utiliza este tipo de configuración. Los grupos más activos en el estudio de la autorregulación en el recién nacido que describen el sistema de adquisición (Caicedo et al. 2012; Alderliesten et al. 2013), utilizan las salidas analógicas disponibles en los monitores del paciente y en los

equipos de oxigenación cerebral. Utilizando un programa propio y un dispositivo digitalizador, convierten las señales analógicas a digitales y realizan la sincronización. Como se puede observar en las especificaciones de los monitores de paciente más utilizados, la resolución es de 8bits @5v en el caso de la serie Intellivue (Philips INC), donde se obtiene una resolución de $\pm 3\text{mmHg}$ de precisión, a la que hay que sumar la precisión del propio sensor, que es de $\pm 1\text{mmHg}$. Todos los monitores de GE (General Electrics, INC) presentan una resolución similar. A esta precisión, hay que sumar la propia del equipo de adquisición y los distintos ruidos que afectan a la señal analógica. Estos sistemas requieren de una calibración de las señales antes del inicio de cada estudio. Esta calibración tiene que ser realizada por una persona y requiere un cierto tiempo, en ocasiones prolongado, a la espera de cambios en la señal para realizar las correcciones.

Otros centros utilizan el propio sistema de registro de datos de los monitores de paciente integrados en el control de enfermería, haciendo uso de las marcas de tiempo presentes en los distintos equipos para su posterior sincronización (Brady et al. 2007). Esto elimina la necesidad de calibración de los sistemas analógicos, pero puede introducir una desincronización en tiempo, debido a las desviaciones de tiempo entre equipos. Por ejemplo, los equipos Intellivue (Philips INC) especifican una desviación de 15 segundos a las 24h. Aunque la frecuencia utilizada en el estudio de la autorregulación es muy baja, esto representa una desviación mínima de 1 muestra cada 8h (para una calibración perfecta al inicio del estudio).

En nuestro caso, se ha diseñado una herramienta informática para la adquisición de las señales en formato digital y de forma síncrona (BioAcSys [idiPAZ]). Este sistema, adquiere las señales de los monitores de paciente utilizando el protocolo propietario MECIF (Philips INC), para los datos de paciente, y datos tabulados sobre RS-232 disponibles en muchos equipos, entre ellos los principales equipos de oxigenación cerebral (Hamamatsu, Somanetics, NONIN). El programa BioAcSys, asocia a cada valor fisiológico una referencia de tiempo en el momento de su recepción. De esta manera quedan relacionadas en tiempo las señales provenientes de diferentes equipos. Las conexiones entre el ordenador y los equipos son simples y robustas (conexión RS-232 y conexión ethernet), con control de errores en el protocolo de transporte de datos, y sin necesidad de calibración alguna. Las variables fisiológicas necesarias se seleccionan automáticamente en función del estudio que se realiza. La herramienta BioAcSys, permite la visualización de los valores que se están capturando, así como un sistema de introducción de marcas de tiempo y comentarios. De esta forma, se tiene un registro de distintos eventos relacionados

con la señal (manipulaciones del recién nacido, inicio y fin de medicación, entre otros).

6.2. Aspectos relativos a los registros para los análisis se autorregulación

Hay que recordar que el contenido de oxígeno es proporcional al flujo siempre que la proporción de oxígeno en sangre sea constante. Esto nos permite utilizar la relación de las hemoglobinas ($Hb_{o_2} - Hb_r$) (Wong et al. 2008) o el porcentaje de oxigenación tisular ($rStO_2$) para tener una medición de la tendencia del FSC (Amann y Calbet 2008). La mayoría de equipos utilizados para la medición de la oxigenación cerebral, no proporcionan la hemoglobina total. Para poder obtener un sistema para el análisis de autorregulación compatible con más equipos de oxigenación, se ha optado por la utilización del $rStO_2$ y no la relación de las hemoglobinas. Para poder garantizar que el contenido de oxígeno en sangre es constante, se limitan las ventanas a una variación máxima del 5% en la SaO_2 . Aunque no existe ningún estudio que establezca un valor óptimo de variación mínima, la variación del 5% está ampliamente utilizada en los estudios de autorregulación publicados, y supone un buen valor para garantizar la estabilidad sin perder gran parte de las ventanas (Payne et al. 2011).

La presión arterial y la SaO_2 tienen una onda característica relacionada con el ciclo cardíaco, presentando una pulsatilidad detectable en los sensores. Esta pulsatilidad, además de ser necesaria para el cálculo de los valores PAM y SaO_2 , permite a los dispositivos obtener una información sobre la calidad y fiabilidad de los valores. En el caso de la oxigenación tisular cerebral ($rStO_2$) y las hemoglobinas, no existe ninguna característica distintiva que permita este procedimiento. Únicamente se dispone de la información respecto a la potencia de la luz recibida, limitándose a la detección de valores donde la potencia es anormalmente alta o baja, como para representar un valor real. La tecnología de espectroscopia por resolución espacial (SRS) del equipo NIRO-200NX (Hamamatsu) utilizado en este estudio, al usar dos detectores muy próximos, la relación de potencia recibida entre ellos tiene un margen relativamente pequeño para los valores reales, y permite un mayor control de la calidad de la señal. Aun así, no presenta la suficiente fiabilidad como para considerar el valor libre de ruido o de errores.

Estos equipos dependen en gran medida de un buen aislamiento a la luz exterior, así como de un buen contacto con la piel, y que no existan obstrucciones al paso de la luz (pelo, marcas en la piel, suciedad en los sensores, etc.). En la rutina clínica de la UCI neonatal, está establecida una recolocación periódica de los sensores NIRS para evitar marcas y laceraciones en los tejidos por presión o calor (Pellicer et al. 2002). Es muy importante que la recolocación se realice bien, asegurando que los valores son consistentes con los anteriores antes de la recolocación. Recientemente, nuestro grupo de investigadores hemos realizado un sub-estudio dentro del estudio SafeBoosC (anexo 1), donde se reporta la variabilidad en el uso de la tecnología NIRS según los centros pertenecientes al estudio. En dicho análisis hemos visto que hasta un 55% de las alarmas generadas por un valor de rStO₂ considerado patológico no han requerido de ningún tipo de intervención. Una de las posibles interpretaciones es considerar que se trata de un valor no fiable, es decir, no consistente con la situación clínica del recién nacido (Riera et al. 2016).

En nuestro caso, el valor medio de la señal es eliminado antes de realizar los estudios de autorregulación, aunque nos puede proporcionar información de su correcta colocación. Para un estudio en frecuencia es muy importante disponer de señales que presenten la mínima cantidad de ruido posible. Este ruido está muy relacionado con la mala colocación del sensor, así como con el movimiento de los sensores, ya sea por manipulación o movimiento del recién nacido, o por un desplazamiento de los sensores por mala fijación (anexo 2). Por lo tanto, es imprescindible disponer de un mecanismo automático y sistematizado para la detección de señales con excesivo ruido.

En nuestro caso, se ha utilizado un sistema automático para la eliminación de las zonas con valores potencialmente erróneos. Estas eran zonas marcadas, donde se realizaba algún procedimiento que podía alterar las señales. También se eliminaban las zonas donde no había valores o éstos no eran considerados fiables por parte de los equipos. Además, el sistema descartaba las zonas donde la SaO₂ presentaba una variación superior al 5%, indicando que no era recomendado suponer que rStO₂ representaba una medida equivalente al flujo.

Con estas exigencias de calidad se han conseguido 860 ventanas de 30 minutos, que representan el 67.7% de tiempo total con registro simultáneo de las tres variables de interés: PAM, SaO₂ y rStO₂. No existen datos comparativos en otros estudios, pero considerando el alto grado de manipulación (marcados como potenciales artefactos) a la que están sometidos los recién nacidos en este protocolo (ecografías, manipulación rutinaria dentro de la UCI neonatal, etc.), y a las propias limitaciones de la monitorización NIRS cada vez que se produce una recolocación, consideramos

que este 67.7% (en franjas de 30 minutos) representa una muy buena tasa de tiempo libre de errores.

Es importante destacar que la utilización de ventanas de distinta duración prácticamente no afecta al porcentaje total de tiempo útil (Figura 16). Por lo tanto, se puede elegir el tamaño de ventana de 30', que es el que presenta un buen compromiso entre una longitud pequeña, para tener muchas ventanas (longitud mínima para 0.003Hz -> 10 minutos), y suficiente longitud para proporcionar redundancia al estudio de COH (5 sub-ventanas) y permitir varios ciclos de las frecuencias más bajas para el resto de los análisis. Además de proporcionar el tiempo suficiente para garantizar una variabilidad mínima de las señales (sobre todo la señal de PAM).

Una vez definidas las regiones libres de errores, se utiliza el criterio de estacionariedad para la selección de las ventanas. Como hemos visto anteriormente, el criterio de estacionariedad, garantiza que la ventana no está generada por ruido, pues éste siempre es no estacionario. Además, garantiza que la fuente de la señal (el proceso biológico que genera la señal) se mantenga constante en el tiempo. Esto permite establecer que la naturaleza de la ventana es constante.

Una de las condiciones para que la señal sea estacionaria es que la tendencia de la señal sea constante. Por lo tanto, una buena práctica antes de realizar el análisis de estacionariedad, es eliminar la posible tendencia que presenta la ventana seleccionada. La eliminación de la tendencia que presenta una señal produce una modificación en frecuencia. En nuestro caso, con la utilización de ventanas de larga duración (30 minutos), esta modificación en frecuencia se produce en las frecuencias más bajas. Para evitar esta alteración, y la producida por los bordes de la ventana, no se utilizan las frecuencias por debajo de 0.003Hz en el análisis de autorregulación.

Los dos sistemas complementarios utilizados para el análisis de la estacionariedad, son el test ADF y el KPSS. Para el test ADF, se permite un máximo de 30 retardos para su cálculo. Este valor se corresponde con el valor recomendado por (Schwarz 1978). En el caso de que el test ADF determine que la ventana no es estacionaria, se realiza el test KPSS con el criterio de $\sqrt{T}$ retardos ($p_{\max} = 60$). La utilización de dos test de estacionariedad junto con sus valores $p_{\max}$ óptimos ha permitido la obtención de una buena estimación de la condición de estacionariedad en este estudio.

El 48% de las ventanas (360) han pasado el test de estacionariedad además de presentar una variación del 3% en la PAM. Representando el total de ventanas utilizadas en el estudio de autorregulación.

Solo se ha encontrado un estudio donde se realiza el análisis de estacionariedad de las señales rStO2 y PAM en recién nacidos (Caicedo et al. 2012). En este estudio, no se especifica el orden máximo utilizado para el test KPSS y no se utiliza el test complementario ADF. En cambio, se presenta una figura donde se representa el porcentaje de ventanas no estacionarias respecto a su duración. Es interesante observar que el número de ventanas no estacionarias es muy alto, llegando al 100% de ventanas no estacionarias a partir de los 25 minutos de duración. Creemos que esto es debido a que no han eliminado la tendencia de las señales, limitando muchísimo la obtención de ventanas estacionarias.

En nuestro caso, el 100% de las ventanas estacionarias han podido ser modeladas por un orden (AIC o BIC) inferior al orden máximo establecido, corroborando que las ventanas son estacionarias.

Es importante garantizar que las ventanas presenten una variabilidad mínima, ya que las señales continuas en tiempo son siempre estacionarias. Esto permite realizar todos los análisis de autorregulación propuestos en este estudio. Sin embargo, es difícil asegurar la fuente de esta señal, ya sea biológica o por un fallo en el sensor. Por lo tanto, se ha establecido una variación mínima del 3%. Esto se ha observado en algunos estudios de autorregulación donde la señal de presión arterial no presentaba apenas componentes frecuenciales (Hahn et al. 2010)

La utilización de ventanas estacionarias es un requerimiento para el análisis BiAR y no en la COH. Sin embargo, la utilización de ventanas estacionarias, permite una mejor certeza de que estas están libres de ruido y artefactos.

6.3. Resultados de la aplicación de los métodos propuestos para el análisis de autorregulación del FSC al contexto clínico

El principal objetivo de este estudio era proporcionar nuevos métodos para el análisis de la autorregulación del FSC en recién nacidos, que mejorasen la capacidad predictiva de la evolución clínica de los pacientes de alto riesgo, respecto a los métodos utilizados anteriormente (Alderliesten et al. 2013; Bellapart y Fraser 2009; Lewis et al. 2008). El interés radica en identificar a la población vulnerable de sufrir

perfusión cerebral por presión pasiva con la asociación descrita entre estos patrones de FSC y el desarrollo de lesión estructural del cerebro, morbilidad neurológica y muerte (Cabanas, Pellicer y Valverde 2000; O'Leary et al. 2009). Conocer este biomarcador de vulnerabilidad, permitiría un manejo más juicioso y dirigido del soporte vital en la población de recién nacidos más críticos ingresados en la UCI neonatal.

Como se ha podido comprobar, el método BiAR-COH es el que ofrece la mejor capacidad para identificar precozmente la probabilidad de complicaciones graves, como son la hemorragia intraventricular grado-3 y el IHPV y la muerte, frente a los métodos clásicos utilizados en estudios previos, COH y G (Soul et al. 2000). Además, utilizando el clasificador BiAR-COH se han podido identificar adecuadamente a los pacientes respecto a su estado circulatorio sistémico, estimado por el FVCS, con una buena sensibilidad y especificidad. Estos dos hechos corroboran el impacto del biomarcador propuesto, BiAR-COH, como el mejor estimador de la capacidad de autorregulación del FSC en el recién nacido críticamente enfermo hasta ahora publicado.

El FVCS es un factor determinante para conocer el estado de la distribución del flujo sanguíneo en el recién nacido, particularmente en el periodo de transición circulatoria inmediata al nacimiento. Alteraciones del patrón de perfusión sistémico, representado por los cambios en el FVCS que acontecen en las primeras horas de vida, han sido asociados a la fisiopatología de isquemia-reperfusión que antecede al desarrollo de la hemorragia intraventricular adquirida postnatal, tal y como sugieren anteriores estudios (Kluckow y Evans 2000). Se ha reportado que existe un mayor riesgo de hemorragia intraventricular en el instante en que el recién se recupera de un bajo FVCS, produciéndose el sangrado cuando el FVCS alcanza valores normales (Bravo et al. 2015). Nuestro clasificador de pérdida de autorregulación se asocia a la presencia de FVCS bajo y, por tanto, vulnerabilidad a la isquemia (recordemos que hasta el 80% del FVCS representa el flujo que retorna del cerebro) (An y Lin 2002); y al desarrollo de hemorragia intraventricular grave. Por tanto, la aportación de nuestro estudio al conocimiento de la fisiopatología de la lesión isquémico-hemorrágica perinatal adquirida es muy importante, poniendo de manifiesto la existencia de un patrón de perfusión cerebral presión-pasivo en los pacientes con fallo circulatorio precoz, en base a un bajo FVCS. Hay que recordar que la medición del FVCS mediante ecografía no es un método continuo, requiere de un entrenamiento para su obtención, ya que es un procedimiento complejo, y los resultados hasta cierto punto son operador-dependiente. Por lo tanto, disponer de un método continuo, objetivo, que permita hacer una estimación del estado actual

del FVCS, representa un gran hallazgo. Un valor de BiAR-COH próximo al clasificador de pérdida de autorregulación (0.56) nos invitaría a un manejo cardiocirculatorio más cuidadoso y, entre otros, nos invitaría a una evaluación ecocardiográfica del paciente por manos expertas.

Es interesante observar que no existe asociación entre los valores medios del rStO₂ y FVCS. Al igual que en otros estudios (Osborn, Evans y Kluckow 2003; Kluckow y Evans 2000), en el presente estudio el valor de la PAM no guarda relación con el FVCS. Esto nos está indicando que la pérdida de la capacidad de autorregulación del FSC se puede producir a cualquier nivel de PAM, o lo que es lo mismo, que la meseta de autorregulación es variable según el individuo. En este estudio hemos utilizado dos definiciones clínicas para la hipotensión: PAM baja ($PAM < EG-1$) y PAM muy baja ($PAM < EG-5$). Hemos encontrado que únicamente la PAM muy baja presenta capacidad de clasificar las ventanas con un bajo FVCS, posiblemente indicando que la definición de hipotensión como $PAM < EG-5$ representaría el límite inferior de meseta de autorregulación.

Nuestro modelo, BiAR-COH, representa una mejora frente a las otras técnicas utilizadas en otros estudios, COH y G (Eriksen, Hahn y Greisen 2015; Wong et al. 2008; Caicedo et al. 2012). La utilización de un modelo AR (modelado en tiempo) previo al análisis en frecuencia (COH), permite discriminar los cambios producidos relativamente cercanos en tiempo (considerados dependientes) de los que se producen en distintos instantes de tiempo (considerados independientes) pero de la misma frecuencia. Esto permite la utilización de ventanas de larga duración, asegurando que la relación encontrada entre señales estará siempre relacionada en tiempo. Por lo tanto, con el análisis BiAR-COH garantizamos la dependencia en tiempo y frecuencia, frente a los métodos alternativos, COH y G, que sólo garantizan la dependencia en frecuencia (Zhang et al. 2011; Caicedo et al. 2010). En la Figura 24 se representa este fenómeno. La señal recogida en las dos ventanas (a y b) se corresponden con un bajo FVCS y un FVCS normal, respectivamente. A simple vista, vemos que la señal de rStO₂ y PAM están relacionadas en A y son independientes en B. El análisis espectral (C y D), sin embargo, da valores coincidentes del clasificador de autorregulación por el método BiAR-COH y COH para la ventana a (c), pero no para la b (d). En esta última, los valores BiAR-COH son bajos, indicando autorregulación intacta y señales no dependientes, en tanto que los valores COH son altos, interpretando erróneamente una dependencia donde no la hay. Esto se debe a que en el análisis COH sólo se está considerando la relación frecuencial, y no la temporal.

Figura 24 Dos ejemplos de ventana donde existe una dependencia (A) y donde no existe dependencia (B) [línea gris rStO₂, línea negra PAM]. (C) y (D) representan el espectro obtenido mediante el BiAR-COH(f) [negra] y la COH(f) [gris].

Los análisis de causalidad son una alternativa a los análisis de dependencia. Estos métodos permiten el análisis de la influencia de una señal sobre otra, obteniéndose un resultado más enfocado a la definición de autorregulación. Es decir, si la definición de pérdida de autorregulación implica una dependencia del FSC a los cambios producidos en la PAM, pero no en el caso contrario, únicamente deberíamos admitir como resultado con sentido fisiopatológico, la influencia de la PAM sobre rStO₂ representando la pérdida de autorregulación. Hemos aplicado con éxito estos métodos para explorar la teoría mecanicista de la autorregulación, tanto mediante el test de GS como con el análisis $PDC_{PAM > rStO_2}$, donde la utilización del análisis $PDC_{rStO_2 > PAM}$ como co-variable, no ha mejorado la capacidad predictiva.

Poder disponer de una representación mecanicista del proceso de autorregulación no sólo es importante desde el punto de vista fisiológico, sino que permite realizar una mejor interpretación de los resultados obtenidos. La figura (Figura 25 A y C), representa una ventana donde los cambios del trazado de rStO₂ están influenciados por los cambios en la PAM, mientras que en la figura complementaria (Figura 25 B y D), la ventana muestra un trazado donde es rStO₂ quién induce los cambios en la PAM. Las figuras C y D representan los espectros $PDC_{PAM > rStO_2}(f)$ y $PDC_{rStO_2 > PAM}(f)$. La ventana (A y C) presenta una asociación con un bajo FVCS, mientras que la ventana (B y D), está asociada a un FVCS normal. Se puede ver como la $PDC_{PAM > rStO_2}$ presenta una asociación con el FVCS en ambos casos, es decir, valor alto en caso de bajo FVCS (A,C) y bajo en caso de FVCS normal (B,D). En este caso, ambas ventanas presentan

un valor de COH similar. El análisis BiAR-COH muestra una ligera diferencia en su valor medio en ambos casos, pero no la suficiente como para su distinción. En nuestro estudio, aunque el método $PDC_{PAM>rStO_2}$ ha mostrado tener una menor capacidad predictiva en general que el método BiAR-COH, proporciona una información adicional que permite complementar al estudio de autorregulación, indicando la señal que genera la dependencia. Esto redundaría en la fortaleza del método.

Figura 25. Dos ejemplos de ventana donde existe una influencia de la PAM sobre la rStO₂ (A) y al revés (B) [gris PAM, negra rStO₂]. (C) y (D) representan el espectro obtenido mediante la $PDC_{PAM>rStO_2}(f)$ [negra] y la $PDC_{rStO_2>PAM}(f)$ [gris]

Hay que recordar que el proceso de autorregulación es bastante más complejo que el descrito, utilizando únicamente la relación entre la PAM y rStO₂, donde existen dependencias no lineales, inexactitudes en la medición de las señales, y el hecho de utilizar rStO₂ como la medida exacta del FSC, hecho que es inexacto. Probablemente este sea uno de los motivos por el cual la utilización del análisis complementario de PDC sea demasiado restrictivo, y muestre peor rendimiento frente al método BiAR-COH. Por ejemplo, tenemos que la hipercapnia, puede incrementar el flujo cerebral incluso en los casos donde la presión sanguínea está por debajo de la meseta de autorregulación (Häggendal Y Johansson 1965). Estos mecanismos están presentes en los análisis de dependencia, pero no en los análisis de causalidad, pudiendo representar parte de la mejora del BiAR-COH sobre la PDC (Riera et al. 2016).

La utilización de la corrección por la edad gestacional, $PDC_{pam>>>rStO_2}^{EG}$ supone una mejora en la capacidad de predicción del modelo. Esto está posiblemente relacionado con la menor dificultad de colocación de los sensores en los recién

nacidos al aumentar la EG y, por lo tanto, la obtención de señales con menos ruido en los niños más maduros.

El modelo GS realiza un análisis de causalidad analizando el error de predicción en lugar de los coeficientes, BiAR-COH y PDC. En este método la dificultad radica en que el resultado depende en media y varianza del orden utilizado en el modelo AR. Esto imposibilita la comparación entre ventanas con distinto orden, obligando a realizar una corrección. En las señales donde existe bastante ruido, o el modelo AR no tenga una buena aproximación, el error de predicción es elevado. La posible mejora en el error de predicción, utilizando información de otra señal, puede representar una proporción muy pequeña del error total y, por lo tanto, la precisión del método es baja.

Se sabe que el mecanismo de autorregulación puede ser variable en el tiempo, por lo tanto, la obtención de más de una ventana por paciente permite disponer de más información sobre el estado global del recién nacido (K J Reynolds, R B Panerai, A W R Kelsall, J M Rennie 1997). La utilización del ajuste para medidas repetidas de cada paciente en los análisis pCOH y pBiAR-COH, ha mostrado una buena capacidad para predecir la necesidad de soporte cardiovascular. Únicamente el análisis pBiAR-COH ha mostrado una buena capacidad para predecir el alto riesgo de evolución adversa (según la definición usada en este protocolo de estudio), la hemorragia intraventricular grave y la mortalidad. La utilización de medidas repetidas en el caso del análisis COH ha supuesto una reducción de la capacidad predictiva del método, ya que usado únicamente a nivel de ventana presentaba capacidad de predicción de mortalidad y de alto riesgo de evolución adversa. Podemos inferir, por lo tanto, que el único método analítico para explorar la autorregulación del FSC en el paciente de riesgo que nos permite de forma continua la obtención de una visión global, y que presenta una capacidad predictiva de posibles complicaciones en el recién nacido de riesgo es el análisis de pBiAR-COH.

La utilización del modelo BiAR dentro del análisis COH crea una mejor representación de las características principales de la señal, analizando solo los rasgos más importantes. De esta manera, se da más importancia a la señal y se reducen las componentes más débiles que pueden estar producidas por ruido. Este efecto, se demuestra en la figura (Figura 17) donde se observa que el rango de los valores BiAR-COH es más amplio que el obtenido utilizando COH. Se puede intuir un efecto similar en el caso de la $pPDC_{PAM>rsIO_2}^{GA}$, donde se obtiene una capacidad de detección para los mismos parámetros que en el análisis pBiAR-COH (alto riesgo de

evolución adversa, hemorragia intraventricular grave, mortalidad y soporte cardiovascular). Por lo tanto, esta mayor variación de los valores producida por el BiAR, permite la compensación de las ventanas con una clasificación errónea y, por lo tanto, mejorar la capacidad predictiva a nivel de paciente, respecto a la pCOH y pG.

7. CONCLUSIONES

Presentamos un método alternativo a la COH y G, utilizados tradicionalmente en el estudio de la autorregulación en recién nacidos, que mejora la capacidad predictiva del pronóstico de los pacientes. Nuestro clasificador BiAR-COH ha resultado ser un buen biomarcador de la condición hemodinámica del recién nacido con gran aplicabilidad para el manejo clínico. En concreto, BiAR-COH permite clasificar a los pacientes en función del estado del FVCS. Mediante la monitorización continua de los cambios en BiAR-COH podemos tener una representación actual del FVCS, de forma no invasiva y objetiva (operador-independiente). Utilizando las medidas repetidas, se dispone de un estimador para la detección de pacientes con una potencial evolución desfavorable; el reto futuro sería conseguir mejorar el pronóstico al contar precozmente con esta información.

Por su parte, la obtención de un método para el estudio de la influencia de las señales, en nuestro caso PAM sobre el FSC (mediante la aproximación de $rStO_2$), representado por el análisis $PDC^{GA}_{PAM > rStO_2}$, permite una interpretación mecanicista del análisis matemático del proceso de autorregulación del FSC, y por tanto, del contexto fisiológico.

La parametrización de todo el proceso de adecuación de la señal, ha permitido garantizar la homogeneidad de las ventanas, evitando de esta forma posibles sesgos en la selección de las ventanas, y la mejor eliminación de los periodos con artefactos. Esto permite plantear un sistema autónomo en tiempo real para la medición de la capacidad de autorregulación del FSC del recién nacido.

7.1. Trabajo futuro

Mediante la incorporación de los estimadores de autorregulación, dentro de la herramienta informática BioAcSys, se podría realizar el estudio de autorregulación del FSC en tiempo real en una población más amplia de sujetos de alto riesgo y plantear estrategias preventivas para mejorar el pronóstico en el recién nacido.

Los métodos descritos en este estudio deben ser testados utilizando otras técnicas alternativas o parámetros subrogados del FSC (HHb_{O_2} , $HHb_{O_2} - HHb_r$, entre otros)

También se propone la utilización de métodos no lineales para la medición del BiAR-COH y de la PDC y buscar su posible mejora en la predicción del proceso de autorregulación en sentido más amplio.

Por último, es necesario realizar estudios para la mejora de la autonomía del sistema así como la implementación de un estudio de los parámetros sensibles que intervienen en el estudio de la autorregulación, de esta manera, poder mejorar el tiempo útil de cada paciente sin que afecte en la calidad predictiva.

8. BIBLIOGRAFÍA

- AKAIKE, H., 1974. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* [en línea], vol. 19, no. 6, pp. 716-723. ISSN 0018-9286. DOI 10.1109/TAC.1974.1100705. Disponible en: http://ieeexplore.ieee.org/xpl/freeabs_all.jsp?arnumber=1100705&abstractAccess=no&userType=inst.
- ALDERLIESTEN, T., LEMMERS, P.M.A., SMARIUS, J.J.M., VAN DE VOSSE, R.E., BAERTS, W. y VAN BEL, F., 2013. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *Journal of Pediatrics*, vol. 162, no. 4. ISSN 00223476. DOI 10.1016/j.jpeds.2012.09.038.
- AMANN, M. y CALBET, J. a L., 2008. Convective oxygen transport and fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* [en línea], vol. 104, no. 3, pp. 861-70. [Consulta: 28 enero 2014]. ISSN 8750-7587. DOI 10.1152/japplphysiol.01008.2007. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962570>.
- AN, H. y LIN, W., 2002. Cerebral venous and arterial blood volumes can be estimated separately in humans using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* [en línea], vol. 48, no. 4, pp. 583-588. ISSN 0740-3194. DOI 10.1002/mrm.10257. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=12353273>.
- BACCALÁ, L. a y SAMESHIMA, K., 2001. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological cybernetics* [en línea], vol. 84, no. 6, pp. 463-74. ISSN 0340-1200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417058>.
- BELLAPART, J. y FRASER, J.F., 2009. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 35, no. 6, pp. 883-893. ISSN 1879-291X. DOI 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.01.005.
- BRADY, K.M., LEE, J.K., KIBLER, K.K., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M., EASLEY, R.B., KOEHLER, R.C. y SHAFFNER, D.H., 2007. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke; a journal of cerebral circulation* [en línea], vol. 38, no. 10, pp. 2818-25. [Consulta: 29 enero 2014]. ISSN 1524-4628. DOI 10.1161/STROKEAHA.107.485706. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2377358&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- BRAVO, M.C., LÓPEZ-ORTEGO, P., SÁNCHEZ, L., RIERA, J., MADERO, R., CABAÑAS, F. y PELLICER, A., 2015. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dobutamine for Low Superior Vena Cava Flow in Infants. *Journal of Pediatrics*, vol. 167, no. 3, pp. 572-578.e2. ISSN 10976833. DOI 10.1016/j.jpeds.2015.05.037.
- CABANAS, F., PELLICER, A. y VALVERDE, E., 2000. [Non-invasive monitoring of cerebral hemodynamics in the newborn]. *Revista de neurologia*, vol. 31, no. 8, pp. 775-783. ISSN 0210-0010 (Print).
- CAICEDO, A., NAULAERS, G., LEMMERS, P., VAN BEL, F., WOLF, M. y VAN HUFFEL, S.,

2012. Detection of cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy in neonates: performance analysis of measurement methods. *Journal of biomedical optics* [en línea], vol. 17, no. 11, pp. 117003. [Consulta: 29 enero 2014]. ISSN 1560-2281. DOI 10.1117/1.JBO.17.11.117003. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117814>.
- CAICEDO, A., NAULAERS, G., WOLF, M., LEMMERS, P., BEL, F. Van, AMEYE, L. y HUFFEL, S. Van, 2010. Cerebral Autoregulation Assessment in Premature Infants : Clinical Relevance. *Proc. of the the International Biosignal Processing Conference (Biosignal 2010)*. S.l.: s.n., pp. 14-17.
- DICKEY, D. y FULLER, W., 1979. Distribution of the estimators for autoregressive time series with a unit root. *Journal of the American statistical ...* [en línea], [Consulta: 10 mayo 2014]. Disponible en: <http://amstat.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1979.10482531>.
- EDWARDS, a D., RICHARDSON, C., VAN DER ZEE, P., ELWELL, C., WYATT, J.S., COPE, M., DELPY, D.T. y REYNOLDS, E.O., 1993. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* [en línea], vol. 75, no. 4, pp. 1884-9. ISSN 8750-7587. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8282646>.
- ERIKSEN, V.R., HAHN, G.H. y GREISEN, G., 2015. Cerebral autoregulation in the preterm newborn using near-infrared spectroscopy: a comparison of time-domain and frequency-domain analyses. *Journal of biomedical optics* [en línea], vol. 20, no. 3, pp. 37009. ISSN 1560-2281. DOI 10.1117/1.JBO.20.3.037009. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806662>.
- GEWEKE, J., 1982. Measurement of Linear Dependence and Feedback Between Multiple Time Series. *Journal of the American Statistical Association* [en línea], vol. 77, no. 378, pp. 304. ISSN 01621459. DOI 10.2307/2287238. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/2287238?origin=crossref>.
- GEWEKE, J., 2013. Measurement of Linear Dependence and Feedback Between Multiple Time Series. *Journal of the American Statistical Association*, vol. 77, no. 378, pp. 304-313.
- GRANGER, C. y NEWBOLD, P., 1974. Spurious regressions in econometrics. *Journal of Econometrics* [en línea], vol. 2, no. 2, pp. 111-120. Disponible en: <http://econpapers.repec.org/RePEc:eee:econom:v:2:y:1974:i:2:p:111-120>.
- GRANGER, C.W.J., 1969. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. *Econometrica* [en línea], vol. 37, no. 3, pp. 424. ISSN 00129682. DOI 10.2307/1912791. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/1912791?origin=crossref>.
- GREISEN, G., 2005. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Human Development*, vol. 81, no. 5, pp. 423-428. ISSN 03783782. DOI 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.005.
- H?GGENDAL, E. y JOHANSSON, B., 1965. EFFECTS OF ARTERIAL CARBON DIOXIDE TENSION AND OXYGEN SATURATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION IN DOGS. *Acta Physiologica Scandinavica* [en línea], vol. 66, no. s258, pp. 27-53. [Consulta: 29 junio 2017]. ISSN 00016772. DOI 10.1111/j.1748-1716.1965.tb03234.x. Disponible en:

- <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.1965.tb03234.x>.
- HAHN, G.H., CHRISTENSEN, K.B., LEUNG, T.S. y GREISEN, G., 2010. Precision of coherence analysis to detect cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy in preterm infants. *Journal of biomedical optics* [en línea], vol. 15, no. 3, pp. 37002. ISSN 1083-3668. DOI 10.1117/1.3426323. Disponible en: papers://f8add653-ce2c-4404-ba7f-f1bedbed0f1a/Paper/p6116.
- HYTTEL-SORENSEN, S., PELLICER, A., ALDERLIESTEN, T., AUSTIN, T., VAN BEL, F., BENDERS, M., CLARIS, O., DEMPSEY, E., FRANZ, A.R., FUMAGALLI, M., GLUUD, C., GREVSTAD, B., HAGMANN, C., LEMMERS, P., VAN OEVEREN, W., PICHLER, G., PLOMGAARD, A.M., RIERA, J., SANCHEZ, L., WINKEL, P., WOLF, M. y GREISEN, G., 2015. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed.)* [en línea], vol. 350, no. January, pp. g7635. ISSN 1756-1833. DOI 10.1136/bmj.g7635. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569128> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4283997>.
- HYTTEL-SORENSEN, S., SORENSEN, L.C., RIERA, J. y GREISEN, G., 2011. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomedical optics express* [en línea], vol. 2, no. 11, pp. 3047-57. ISSN 2156-7085. DOI 10.1364/BOE.2.003047. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3207374&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- K J REYNOLDS, R B PANERAI, A W R KELSALL, J M RENNIE, D.H.E., 1997. Spectral Pattern of Neonatal Cerebral Blood Flow Velocity Comparison with Spectra from Blood Pressure and Heart Rate. *Pediatric Research*, vol. 41, pp. 276-284. ISSN 0031-3998 (Print)0031-3998. DOI 10.1203/00006450-199704001-01663.
- KLUCKOW, M. y EVANS, N., 2000. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, vol. 82, no. June 2008, pp. F182-F187. ISSN 1359-2998. DOI 10.1136/fn.82.3.F182.
- KWIATKOWSKI, D., PHILLIPS, P., SCHMIDT, P. y SHIN, Y., 1992. Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root: How sure are we that economic time series have a unit root? *Journal of econometrics* [en línea], vol. 54, pp. 159-178. [Consulta: 10 mayo 2014]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030440769290104Y>.
- LEWIS, P.M., ROSENFELD, J. V, DIEHL, R.R., MEHDORN, H.M. y LANG, E.W., 2008. Phase shift and correlation coefficient measurement of cerebral autoregulation during deep breathing in traumatic brain injury (TBI). *Acta neurochirurgica* [en línea], vol. 150, no. 2, pp. 139-46-7. [Consulta: 29 enero 2014]. ISSN 0942-0940. DOI 10.1007/s00701-007-1447-z. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213440>.
- LIU, Y., ALLEN, R., KIRKHAM, S. y BIRCH, A., 2001. Comparison of two linear models of dynamic cerebral autoregulation. *2001 Conference Proceedings of the 23rd*

- Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [en línea]. S.l.: IEEE, pp. 255-258. [Consulta: 29 enero 2014]. ISBN 0-7803-7211-5. DOI 10.1109/IEMBS.2001.1018904. Disponible en: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=1018904>.
- MORAN, M., MILETIN, J., PICHOVA, K. y DEMPSEY, E.M., 2009. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava blood flow in the very low birth weight infant. *Acta Paediatrica* [en línea], vol. 98, no. 1, pp. 43-6. ISSN 1651-2227. DOI 10.1111/j.1651-2227.2008.01006.x. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945276>.
- O'LEARY, H., GREGAS, M.C., LIMPEROPOULOS, C., ZARETSKAYA, I., BASSAN, H., SOUL, J.S., DI SALVO, D.N. y DU PLESSIS, A.J., 2009. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* [en línea], vol. 124, no. 1, pp. 302-9. [Consulta: 29 enero 2014]. ISSN 1098-4275. DOI 10.1542/peds.2008-2004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564313>.
- OSBORN, D.A., EVANS, N. y KLUCKOW, M., 2003. Hemodynamic and Antecedent Risk Factors of Early and Late Periventricular/Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *PEDIATRICS* [en línea], vol. 112, no. 1, pp. 33-39. ISSN 0031-4005. DOI 10.1542/peds.112.1.33. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.1.33>.
- PANERAI, R.B., 2008. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovascular engineering (Dordrecht, Netherlands)* [en línea], vol. 8, no. 1, pp. 42-59. [Consulta: 29 enero 2014]. ISSN 1573-6806. DOI 10.1007/s10558-007-9044-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041584>.
- PAYNE, S.J., MOHAMMAD, J., TISDALL, M.M. y TACHTSIDIS, I., 2011. Effects of arterial blood gas levels on cerebral blood flow and oxygen transport. *Biomedical Optics Express* [en línea], vol. 2, no. 4, pp. 966. ISSN 2156-7085. DOI 10.1364/BOE.2.000966. Disponible en: <http://www.osapublishing.org/viewmedia.cfm?uri=boe-2-4-966&seq=0&html=true>.
- PELLICER, A., BRAVO, M. del C., MADERO, R., SALAS, S., QUERO, J. y CABAÑAS, F., 2009. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* [en línea], vol. 123, no. 5, pp. 1369-76. ISSN 1098-4275. DOI 10.1542/peds.2008-0673. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403504>.
- PELLICER, A., GAYA, F., MADERO, R., QUERO, J. y CABANAS, F., 2002. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics* [en línea], vol. 109, no. 3, pp. 434-440. ISSN 0031-4005. DOI 10.1542/peds.109.3.434. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875138>.
- PELLICER, A., VALVERDE, E., ELORZA, M.D., MADERO, R., GAYÁ, F., QUERO, J. y CABAÑAS, F., 2005. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*, vol. 115, no. 6, pp. 1501-1512. ISSN 1098-4275. DOI 10.1542/peds.2004-1396.
- PEREDA, E., QUIROGA, R.Q. y BHATTACHARYA, J., 2005. Nonlinear multivariate

- analysis of neurophysiological signals. *Progress in neurobiology* [en línea], vol. 77, no. 1-2, pp. 1-37. [Consulta: 21 enero 2014]. ISSN 0301-0082. DOI 10.1016/j.pneurobio.2005.10.003. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16289760>.
- RIERA, J., CABAÑAS, F., SERRANO, J.J., BRAVO, M.C., LÓPEZ-ORTEGO, P., SÁNCHEZ, L., MADERO, R. y PELLICER, A., 2014. New Time-Frequency Method for Cerebral Autoregulation in Newborns: Predictive Capacity for Clinical Outcomes. *The Journal of Pediatrics* [en línea], vol. 165, pp. 897-902.e1. ISSN 00223476. DOI 10.1016/j.jpeds.2014.06.008. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347614005253>.
- RIERA, J., CABANAS, F., SERRANO, J.J., MADERO, R. y PELLICER, A., 2016. New developments in cerebral blood flow autoregulation analysis in preterm infants: a mechanistic approach. *Pediatr.Res.*, vol. 79, no. 1530-0447 (Electronic), pp. 460-465. ISSN 0031-3998. DOI 10.1038/pr.2015.231.
- SAID, S.E. y DICKY, D.A., 1984. Testing for unit roots in autoregressive-moving average models of unknown order. *Biometrika* [en línea], vol. 71, no. 3, pp. 599. DOI 10.1093/biomet/71.3.599. Disponible en: +.
- SAITO, Y. y HARASHIMA, H., 1981. Tracking of Information within Multichannel {EEG} record – Causal analysis in {EEG}. En: N. YAMAGUCHI y K. FUJISAWA (eds.), *Yamaguchi N, Fujisawa K (eds) Recent advances in {EEG} and {EMG} data processing. Elsevier*. New York: Elsevier, pp. 133-146.
- SCHWARZ, G., 1978. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics* [en línea], vol. 6, no. 2, pp. 461-464. ISSN 0090-5364. DOI 10.1214/aos/1176344136. Disponible en: <http://projecteuclid.org/euclid.aos/1176344136>.
- SCHWERT, G.W., 1989. Tests for Unit Roots: A Monte Carlo Investigation. *Journal of Business & Economic Statistics* [en línea], vol. 7, no. 2, pp. 147. ISSN 07350015. DOI 10.2307/1391432. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/1391432?origin=crossref>.
- SOUL, J.S., TAYLOR, G. a, WYPIJ, D., DUPLESSIS, a J. y VOLPE, J.J., 2000. Noninvasive detection of changes in cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy in a piglet model of hydrocephalus. *Pediatric research* [en línea], vol. 48, no. 4, pp. 445-9. ISSN 0031-3998. DOI 10.1203/00006450-200010000-00005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004233>.
- WONG, F.Y., LEUNG, T.S., AUSTIN, T., WILKINSON, M., MEEK, J.H., WYATT, J.S. y WALKER, A.M., 2008. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics*, vol. 121, no. 3, pp. e604-e611. ISSN 0031-4005. DOI 10.1542/peds.2007-1487.
- ZHANG, Y., CHAN, G.S.H., TRACY, M.B., LEE, Q.Y., HINDER, M., SAVKIN, A. V y LOVELL, N.H., 2011. Spectral analysis of systemic and cerebral cardiovascular variabilities in preterm infants: relationship with clinical risk index for babies (CRIB). *Physiological Measurement* [en línea], vol. 32, no. 12, pp. 1913-1928. ISSN 0967-3334. DOI 10.1088/0967-3334/32/12/003. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0967-3334/32/i=12/a=003?key=crossref.61161e6099e60b2138149c22948747f5>.

ZWEIFEL, C., DIAS, C., SMIELEWSKI, P. y CZOSNYKA, M., 2014. Continuous time-domain monitoring of cerebral autoregulation in neurocritical care. *Medical Engineering and Physics*, vol. 36, no. 5, pp. 638-645. ISSN 18734030. DOI 10.1016/j.medengphy.2014.03.002.