

Procesamiento no lineal de señales cardiovasculares: marco conceptual para la detección de patologías¹

Leandro J. Cymberknop¹, Walter Legnani², Franco M. Pessana^{1,3} y Ricardo L. Armentano^{1,3}

¹ Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Buenos Aires, Grupo de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y ²Centro de Procesamiento de Señales e Imágenes, Medrano 951 (C1179AAQ) Buenos Aires, Argentina

³ Universidad Favaloro, Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales, Solís 456 (C1078A-AJ) Buenos Aires, Argentina

ljcymber@electron.frba.utn.edu.ar

Recibido el 7 de Junio de 2013, aprobado el 18 de Junio de 2013

Resumen

El sistema cardiovascular (SCV) constituye una de las estructuras más complejas y estudiadas, sobre el cual se desarrollan las patologías que mayor mortalidad generan a nivel mundial. Las enfermedades vasculares se ponen de manifiesto a partir de eventos particulares, dado que los procesos intervinientes en su evolución pasan totalmente inadvertidos. Derivado de ello, las consecuencias resultan implacables y frecuentemente irreversibles. Las variables hemodinámicas que gobiernan la conducta del SCV, son relacionadas a partir de modelos explicativos, concebidos en virtud de suposiciones asociadas a información empírica. No obstante, la heterogeneidad y anisotropía propia de los materiales biológicos son limitantes en virtud de la carga conceptual impuesta por los enfoques propuestos. La descripción integral del fenómeno subyacente por parte del modelo empleado, demanda la consideración simultánea de propiedades de carácter estructural y dinámico. En el presente estudio, se ha evaluado la complejidad estructural de formas de onda de carácter biomecánico, a partir de técnicas proporcionadas por la dinámica no lineal. Su implementación denota amplitud para la descripción de los fenómenos observados, en virtud de lineamientos que se adecúan naturalmente a su concepción. Los hallazgos obtenidos han permitido relacionar estados morfológicos alterados con la presencia de arteriopatías y cardiopatías, las cuales han sido inducidas bajo condiciones experimentales específicas.

PALABRAS CLAVE: PRESIÓN ARTERIAL - DIMENSIÓN FRACTAL - RIGIDEZ VASCULAR - REFLEXIÓN DE ONDAS - ÁRBOL ARTERIAL

1 El presente artículo forma parte del trabajo de tesis "Procesamiento no lineal de señales cardiovasculares: marco conceptual para la detección de patologías" para optar al grado de Doctor en ingeniería, mención Procesamiento de Señales e Imágenes de la Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional, dirigida por el Dr. Walter Legnani y co-dirigida por el Dr. Ing. Franco M. Pessana.

Abstract

Cardiovascular system (**CVS**) is one of the most complex structures that have been extensively studied, to gain insight into the worldwide highest mortality diseases. Cardiovascular diseases manifest themselves through specific events and could remain asymptomatic for decades. In this sense, their consequences become severe and often irreversible. Hemodynamic parameters that control CVS dynamic are related through descriptive models obtained by associated assumption to empirical data. Nevertheless, the heterogeneity and anisotropy of the biological materials constitute conceptual restraints in the proposed approaches. The comprehensive description of the underlying mechanisms imposes the simultaneous consideration of functional and structural properties. In the present study, structural complexity of the **CVS** waveforms has been evaluated by means of non-linear dynamics techniques. Its implementation supports the description of the observed phenomena due to the robustness that characterizes the data analysis methods. The present findings have shown the ability of the non-linear signal theory to identify altered morphological states with the presence of cardiovascular diseases, which have been induced under specific experimental conditions.

Key Words: arterial pressure, fractal dimension, vascular stiffness, wave reflection, arterial tree

KEYWORDS: ARTERIAL PRESSURE - FRACTAL DIMENSION - VASCULAR STIFFNESS - WAVE REFLECTION - ARTERIAL TREE

Introducción

El análisis del comportamiento de sistemas biológicos requiere la adopción de diversas disciplinas del conocimiento. La Biología, la Física, la Matemática y la Ingeniería se conjugan para concebir una directriz que posibilite la comprensión de fenómenos moleculares, celulares y biomecánicos. En el campo de la fisiología humana, el sistema cardiovascular (**SCV**) constituye una de las estructuras más complejas y estudiadas, sobre el cual se desarrollan las patologías que mayor mortalidad generan a nivel mundial. La evaluación de las propiedades físicas del corazón y los vasos sanguíneos, su vinculación con las experiencias observacionales y la aplicación de los resultados obtenidos en dicho proceso, conforman las vías del conocimiento de la fisiopatología vascular (Milnor, 1989). La concepción del **SCV** suele ser abordada desde diferentes aspectos, delimitados esencialmente por la mecánica de los medios continuos y la mecánica de fluidos. Bajo la primera premisa, el tejido que conforma los conductos vasculares es evaluado a partir de sus aspectos inerciales, elásticos y viscosos. Contemplar la segunda, supone la articulación entre la geometría del vaso y el contenido en circulación (Cabrera Fischer y Armentano, 2008). Las variables hemodinámicas que gobiernan la conducta descrita, son relacionadas a partir de modelos explicativos, concebidos en virtud de suposiciones asociadas a información empírica. No obstante, la heterogeneidad y anisotropía propia de los materiales biológicos son limitantes en virtud de la carga conceptual impuesta por los enfoques propuestos. La distribución del flujo a través del **SCV** no se limita simplemente a las propiedades mecánicas de los conductos vasculares, sino que se ve afectada además por fenómenos de reflexión de ondas, producto de la presencia de discontinuidades mecánicas o geométricas (Armentano y Barra, 2008). Asimismo, la complejidad intrínseca de los sistemas fisiológicos es producto de la interacción de numerosas unidades estructurales y medios regulatorios, los cuales operan en un amplio rango temporal y espacial. Dicho mecanismo posibilita la adaptación continua del organismo viviente a las exigentes demandas de su entorno (Goldberger et al., 2002). En términos patológicos, la problemática de origen reside en que las enfermedades vasculares se ponen de manifiesto a partir de

eventos particulares. Los procesos intervinientes en su desarrollo pasan totalmente inadvertidos, dando lugar a consecuencias implacables y frecuentemente irreversibles (Nichols et al., 2011). La consolidación de metodologías preventivas, que proporcionen un medio de detección temprana, constituye una meta vital e insoslayable. Actualmente, el estudio de la función cardiovascular puede ser evaluado por diversas metodologías, incluso de manera no invasiva (Cabrera Fischer y Armentano, 2008). A consecuencia de ello, el marco conceptual adoptado en el análisis de resultados requiere de una evaluación minuciosa, con capacidad de contemplar en forma adecuada, y de manera conjunta, la naturaleza estructural y funcional del **SCV**. Por consiguiente, la hipótesis propuesta para el presente trabajo puede expresarse de la siguiente manera: *"La pérdida de complejidad estructural en la morfología de la forma de onda de las variables ligadas a la hemodinámica arterial, se encuentra vinculada a la incidencia de patologías cardiovasculares"*. Efectivamente, las implicancias inherentes a la mecánica vascular serán evaluadas en virtud de la morfología de las señales intervinientes. En los últimos años, se ha manifestado un interés creciente en relación a la información oculta presente en las series temporales fisiológicas (Goldberger et al., 2002). Las hipótesis modernas sostienen que la pérdida de complejidad de los sistemas, cuantificada en términos de salud vs enfermedad, supone una reducción en el contenido de información de sus variables asociadas (Lipsitz, 2004). A tal efecto, el procesamiento de las variaciones temporales de parámetros ligados a la mecánica vascular, debe ser efectuado apelando a técnicas cuya aplicación permita discriminar fluctuaciones de dicha índole, tanto en condiciones de normalidad como ante la presencia de trastornos funcionales.

Los procesos observacionales, analíticos e interpretativos, demarcados por la hipótesis de base, fueron llevados a cabo en virtud de los siguientes objetivos:

- Efectuar un análisis morfológico de las variables vinculadas a la mecánica arterial, a partir de la implementación de metodologías de procesamiento no lineal.
- Evaluar los aspectos estructurales del **SCV**, en virtud de su incidencia sobre la complejidad estructural de las variables intervinientes.

- Analizar la vinculación potencial entre la estructura morfológica subyacente en la forma de onda y la presencia de patologías vasculares.

Conforme puede advertirse, debieron definirse protocolos de experimentación, con el fin de adquirir series temporales arteriales que posibilitaran su tratamiento dentro de los términos propuestos. Es por ello que las experiencias comprendieron análisis de conductos vasculares efectuados en condiciones aisladas (*in vitro*) y análisis estructurales efectuados en circunstancias de integración con la red vascular (*in vivo*).

Material y Métodos

La evaluación de descriptores o marcadores tempranos de patologías sobre señales en el dominio temporal, se fundamenta en el análisis de parámetros representativos de la onda de presión arterial (P_A), debido al hecho de que su morfología está determinada por el patrón de eyección ventricular y la naturaleza elástica del árbol arterial (Avolio, 2009). Valores tales como la presión arterial sistólica (P_S), la presión arterial diastólica (P_D), la presión arterial media (PM), la ocurrencia temporal de la incisura dicota, la presión arterial pulsátil (PP) y el índice de aumento (AI_x) proporcionan información de relevancia vinculada a la forma de onda y sufren alteraciones con el envejecimiento y el advenimiento de patologías vasculares (Fig. 1). Conforme puede inferirse, la morfología señales ligadas a la mecánica vascular manifiesta una elevada irregularidad y a diferencia de las for-

mas de onda sinusoidales, las mismas no pueden ser representadas analíticamente por medio de una función determinística (Zamir, 2010).

La rigidez arterial

Las grandes arterias desempeñan dos funciones primarias: la de transmitir el flujo sanguíneo (actúan como conductos) y la de reducir la pulsatilidad del mismo (actúan como amortiguadores). Consecuentemente, las patologías y complicaciones sistémicas relacionadas con el miocardio, serán mayoritariamente de índole mecánica, caracterizadas por rupturas, obstrucciones y fallas de bombeo, entre otras (O'Rourke, 1995). Efectuar un análisis consistente a nivel predictivo, requiere ver más allá de las nociones e instrumentos simples de la mecánica vascular clásica. Consecuencia de ello resulta considerar un enfoque basado la morfología de la onda de presión y sus fenómenos derivados por sobre el análisis de sus valores sistólicos y diastólicos, como tradicionalmente se ha venido efectuando durante las últimas décadas (O'Rourke, 1995).

Conjuntamente con el fenómeno de conducción del flujo, la acción de amortiguación de las arterias es responsable de que el suministro hacia los órganos corporales se realice bajo un régimen de presión arterial estable, bajo condiciones de flujo laminar. De lo contrario, los tejidos sufrirían degradaciones derivadas de la pulsatilidad, con el transcurso del tiempo (Pessana et al., 2004). A consecuencia de ello, la respuesta acusada por el árbol arterial en términos de una excita-

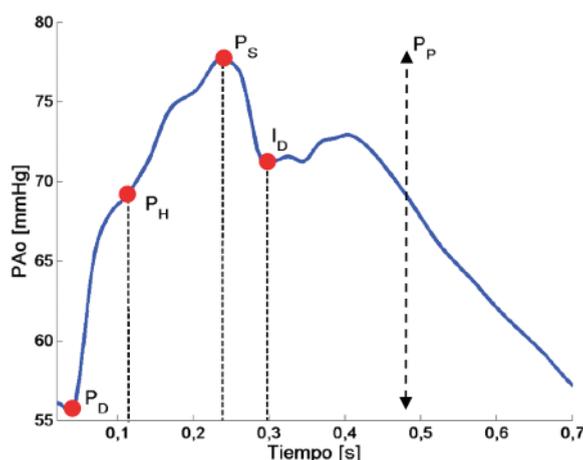


Fig. 1. Análisis de la onda del pulso para una señal de presión arterial. P_D presión diastólica, P_S presión sistólica, P_H presión al punto de inflexión, PP presión pulsátil, I_D incisura dicota (Fuente de datos: FICEyN Universidad Favaloro).

ción intermitente puede ser descripta como un mecanismo de filtrado mecánico (eliminación de variaciones bruscas) de los fenómenos pulsátiles o de las altas frecuencias (Armentano et al., 2007). Si bien el incremento en la rigidez arterial (R_A), progresa de manera irreversible con el envejecimiento, es necesario diferenciar los procesos que alteran o acentúan su desarrollo con normalidad (Bia et al., 2011). La presencia de factores como la hipertensión arterial (**HTA**), la diabetes mellitus (**DM**), falla renal crónica o dislipidemia resultan responsables directos del incremento anticipado de la pérdida de distensibilidad de los vasos arteriales (Wilson et al., 2004). Causa de ello, es que los cambios notorios en R_A son utilizados como marcadores tempranos de los signos clínicos de enfermedades vasculares (Sáez Pérez, 2008). Un ejemplo de ello es la estimación de la pendiente de la curva tensión vs deformación vascular (C_{TD}), denominada módulo de deformación o módulo de Young (E), durante el intervalo definido por la fase diastólica, donde sólo intervienen conductas elásticas de la pared arterial (Fig. 2.a). En relación a ello, las medidas de elasticidad vascular suponen una problemática intrínseca en su obtención, dado que son requeridas mediciones de P_A y su consecuente distensión vascular (D_A) en forma simultánea (Fig. 2.b).

La reflexión de ondas

El árbol arterial se encuentra sometido a la presencia de ondas mecánicas que se propa-

gan, reflejan y superponen, en forma análoga al comportamiento observado en las líneas de transmisión utilizadas en los sistemas de comunicaciones (Van den Wijngaard et al., 2009). El fenómeno de reflexión tiene lugar cuando una onda cambia el sentido de su propagación ante la presencia de un medio diferente de transmisión (Barra y Armentano, 2008). Un ejemplo de ello son las bifurcaciones y discontinuidades características de la red arterial. Más aún, la mayor parte de las reflexiones ocurre a nivel arteriolar, donde se evidencia gran cantidad de ramificaciones a cortas distancias. Esta situación da lugar a una reflexión difusa, debido al retorno de ondas provenientes de distintas distancias que arriban a la aorta proximal en forma aleatoria. Como consecuencia de ello, se observan distintas morfologías de la onda de P_A a lo largo de la red arterial, producto de la distancia del sitio de reflexión, el valor de la velocidad de la onda del pulso (**VOP**) en el conducto y la manera en que la onda es efectivamente reflejada (Westerhof et al., 2008). No fue hasta la adopción de un modelo de líneas de transmisión en que fue posible concebir la naturaleza integral del fenómeno. A raíz de ello, se ha concluido que las reflexiones que se generan en el sistema vascular son el resultado de una desadaptación de impedancias (Milnor, 1989). Los modelos distribuidos implementan resistencias, capacitancias e impedancias equivalentes por unidad de longitud, de modo que los segmentos arteriales pueden ser descriptos en términos de redes de tubos uniformes (Avolio, 2009).

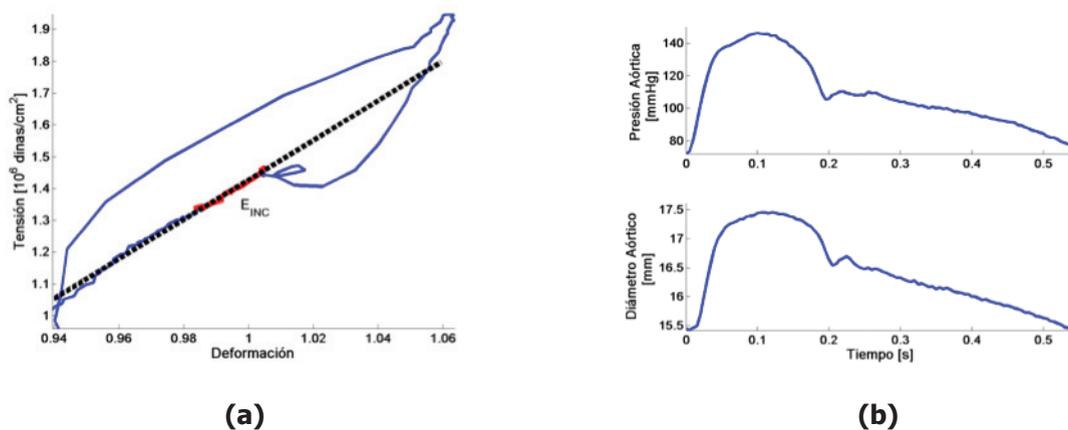


Fig. 2. (a) Bucle tensión vs. deformación y estimación del módulo de elasticidad incremental (E_{INC}), a niveles de presión media, durante el intervalo de relajación (b) Series temporales arteriales aórticas, de presión (panel superior) y diámetro (panel inferior), obtenidas a partir mediciones invasivas in vivo. (Fuente de datos: FICEyN Universidad Favaloro).

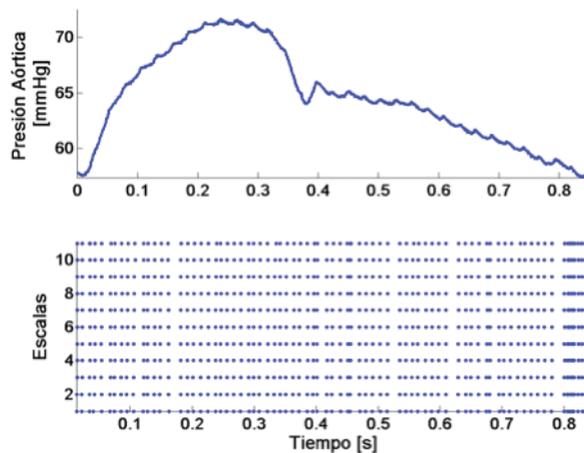


Fig. 3. Panel superior: Serie temporal de presión aórtica. Panel inferior: Plano tiempo-escala delimitado por los módulos máximos de la transformada ondita (MMTO). (Fuente de datos: FICEyN Universidad Favaloro).

Regularidad en la forma de onda. Módulos Máximos de la Transformada Ondita

La simple observación de una señal sinusoidal pura denota la presencia de una estructura suave, no rugosa, a medida que evoluciona temporalmente. Las señales regulares carecen de variaciones rápidas y las que son infinitamente regulares poseen una derivada primera que no presenta discontinuidades (Fugal, 2009). No obstante, la riqueza de la información de una señal se encuentra precisamente en sus singularidades, irregularidades y transitorios de frecuencia. En otros términos, puede ser apreciada en aquellos instantes donde el comportamiento de la misma presenta discontinuidades, ya sea de salto finito o infinito (Struzik, 2000). En este sentido, una propiedad notable de la transformada ondita continua (TO_c) es su capacidad para detectar, en forma efectiva, las regularidades locales de una señal temporal $f(\mathbf{t})$. A diferencia de la perspectiva propuesta por la transformada de Fourier, que contempla una interpretación integral dentro del dominio frecuencial, la TO_c provee coeficientes de semejanza a distintas escalas, a partir de la compresión o dilatación de una forma de onda de duración finita u "ondita".

$$W_f(b, a) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \overline{\psi_{b,a}(t)} dt, \quad (1)$$

donde $W_f(b, a)$ conforma los coeficientes de TO_c , producto de la selección de la ondita madre $\psi(\mathbf{t})$, en función de los parámetros de dila-

tación (a) y traslación (b). Consecuencia de ello, se produce un efecto de ampliación, a modo de microscopio, sobre un fenómeno temporal particular (Mallat, 2008). Resultado de ello, la disposición de los módulos máximos de esta última (**MMTO**), dispuestos en el plano tiempo-frecuencia, da cuenta de la presencia de *líneas de máximos*, que se definen como toda curva conectada cuyos puntos resultan **MMTO**. Puede demostrarse además, que la totalidad de las singularidades pertenecientes a la señal son localizables, a partir del seguimiento de las líneas de máximos, conforme la escala utilizada disminuye y se acerca a un valor nulo (Mallat, 2008). En determinadas series temporales, la disposición de los **MMTO** arroja la existencia de líneas definidas (Fig. 3), las cuales conforman un patrón geométrico simétrico. Cada una de ellas converge a un punto singular, conforme disminuye el valor de la escala utilizada. Dicha manifestación no es accidental y será evaluada en detalle en los párrafos siguientes.

Dimensión, auto-similaridad y fractalidad

Formalmente, la *dimensión (D)* puede definirse como la cuantificación del espacio que ocupa un conjunto, en la cercanía de cada uno de sus puntos (Falconer, 2003). Asimismo, el enfoque euclidiano tradicional sostiene que una curva es un objeto unidimensional, una superficie un objeto bidimensional y un volumen corresponde a objeto tridimensional. En virtud de dicha afirmación, D puede ser cuantificada en términos topológicos (**DT**), a partir de valores enteros.

De esta manera, puede indicarse si el objeto se encuentra embebido en una línea ($DT=1$), en un plano ($DT=2$) o en el espacio ($DT=3$).

Más precisamente, la noción intuitiva de dimensión vincula el espacio que ocupa el objeto (V_o) respecto de una unidad de medida lineal (e), a partir de una ley de potencia, de modo que (Theiler, 1990):

$$V_o \approx e^D \quad (2)$$

donde V_o puede ser considerado una distancia, una superficie o un volumen. Puede inferirse entonces, que el área de un plano crece cuadráticamente respecto a e y por ello $D=DT=2$. Situación semejante se observa en curvas y volúmenes, donde D manifiesta valores correspondientes a 1 y 3, respectivamente. Este es el motivo por el cual los objetos generados a partir de la geometría euclídea adquieren valores dimensionales enteros. Sin embargo, resulta perfectamente factible concebir estructuras cuya dimensión difiera de los valores establecidos, de manera que ocupen más o menos espacio que un objeto tradicional (Falconer, 2003). Esta apreciación, en relación al procesamiento no lineal de series temporales, resulta fundamental para el desarrollo integral del presente trabajo. Las formas geométricas euclídeas transitan de una dimensión a otra sin generar detalle en relación a sus bordes. (Sharma, 2009). Sin embargo, el principio de auto-similaridad constituye un camino excepcional, donde pueden obtenerse señales temporales (consideradas curvas) cuya dimensión efectivamente quebranta la barrera unidimensional, convirtiéndola a D en fraccionaria. En este sentido, existen procesos naturales

y geométricos que, a partir de reglas explícitas, denotan estructuras que se asemejan a sí mismas al ser analizadas a distintas escalas de magnificación, cualidad conocida como invariancia a la escala. Resultado de lo expuesto, los objetos que ocupan un espacio métrico que fractura el valor de DT en el que se encuentran embebidos, son denominados *fractales*. Dicho concepto conlleva a considerar variaciones de D de carácter continuo, a diferencia del enfoque euclidiano, que sólo admite valores discretos. Las estructuras naturales son, por excelencia, de tipo fractal. La elevada irregularidad presente en las mismas puede apreciarse en los contornos de formaciones rocosas o en la conformación de las hojas de los árboles. La manifestación intensa de deformaciones y huecos sitúan a dichos objetos en dimensiones intermedias, no enteras (Fig. 4).

En términos fisiológicos, las estructuras fractales pueden contemplarse en ramificaciones arteriales y venosas, estructuras cardiopulmonares y en conductos biliares, entre otros (Goldberger y West, 1987) (Fig. 5). Uno de los aspectos excluyentes que diferencian la fractalidad natural de la geométrica, es que en los fractales naturales la invariancia a la escala se aprecia sólo dentro de ciertos límites (Goldberger et al., 2002). Adicionalmente, la presencia de auto-similaridad no convierte a un objeto geométrico en un fractal. Esta última, si bien resulta una condición imprescindible, requiere de aportes adicionales para la consolidación del concepto, tales como la presencia de estructura fina, elevada irregularidad, un valor de D que excede su valor topológico y su potencial definición (en determinados casos) a través de procedimientos recursivos (Falconer, 2003).

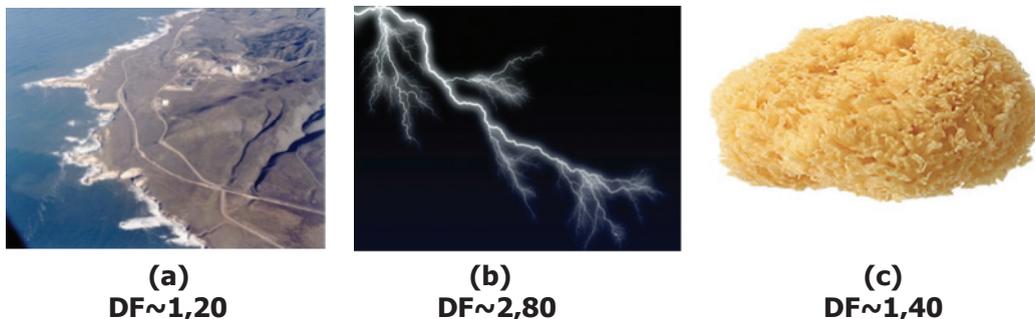


Fig. 4. Valores de dimensión fractal (DF) correspondientes a formaciones naturales. (a) Curva irregular descrita por una línea costera, que excede su dimensión topológica (DT) de valor unitario (b) Volumen irregular delimitado por una esponja, cuyos huecos la colocan dimensionalmente por debajo de $DT=3$ (c) Manifestación de una descarga eléctrica, embebida en $DT=2$.

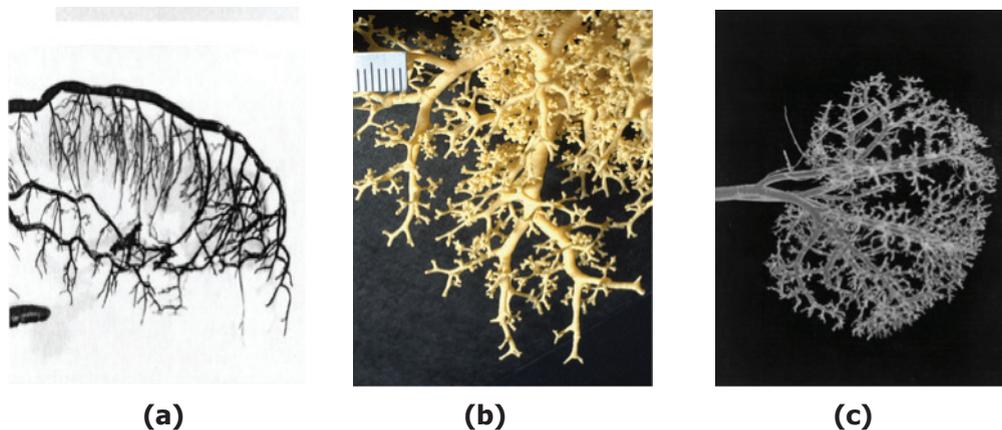


Fig. 5 (a) Ramificaciones de la red arterial coronaria (Fuente de imagen: Zamir, 2001) (b) Desarrollo de bifurcaciones a nivel pulmonar (Fuente de imagen: www.clases.yale.edu, 02/2013). (c) Estructura ramificada el riñón (Fuente de imagen: Zamir, 2001).

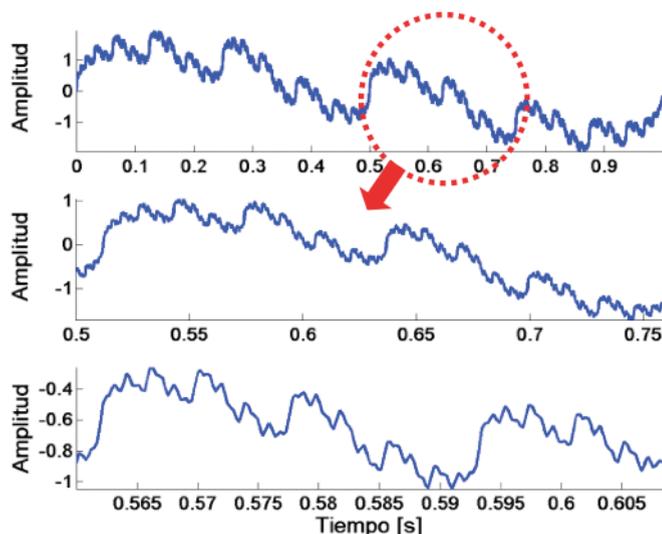


Fig. 6. Estructura auto-similar presente en una función temporal de tipo fractal. Panel superior: Intervalo comprendido entre 0 y 1 segundos. Panel medio: Intervalo entre 0,5 y 0,75 segundos. Panel inferior: Intervalo entre 0,57 y 0,60 segundos.

En relación a lo expuesto, las señales fractales son aquellas que presentan detalle o estructura al momento de ser procesadas a través de todas sus escalas temporales (Madisetti, 2009) (Fig. 6). Asimismo, la presencia de auto-similaridad es revelada por la estructura geométrica de los **MMTO** en el plano tiempo-escala, conforme puede fuera observado previamente en la Fig. 3. Obsérvese que en los casos donde TO_c no presenta **MMTO** a escalas finas, se considera a dicho instante como localmente regular. Debido entonces a que este tipo de objetos se encuentra caracterizado por una

dimensión fraccionaria, la misma es denominada dimensión fractal (**DF**).

Conceptualmente, **DF** puede ser considerada además como una medida de irregularidad. Conforme esta última se incrementa, la dimensión también aumenta su valor, por lo que puede ser utilizada como medida de rugosidad o variación (Bassingthwaighte, 1988). La aparición de cualidades características de los objetos fractales en series temporales no implica necesariamente que las mismas puedan ser consideradas fractales. No obstante, la

arrogación de dicha cualidad las coloca como posibles candidatas a dicho comportamiento y su análisis requiere ser profundizado. Alcanzar la propuesta, sugiere la necesidad contar herramientas capaces de aportar medidas cuantitativas, como es el caso de la cuantificación de **DF** (Cymberknop et al 2011).

Complejidad, salud y enfermedad

En términos generales, la no estacionariedad y no linealidad presente en las señales generadas por organismos vivientes desafía los enfoques basados en la homeostasis y las metodologías bioestadísticas convencionales (Goldberger et al., 2002). Particularmente, el sistema cardiovascular exhibe una notable capacidad para desarrollar comportamientos complejos, los cuales se generan a partir de la interacción entre los conductos arteriales y el músculo cardíaco. En este sentido, las aplicaciones fisiológicas fundadas en el análisis por geometría fractal conforman dos grupos perfectamente diferenciados: el primero de ellos, implica una evaluación espacial de los patrones de ramificación, mientras que el segundo efectúa la evaluación sobre parámetros variables en el tiempo (Masters, 2004). Esta última visión es la que ha sido seleccionada para su aplicación, a lo largo del presente trabajo. En forma semejante a lo que sucede con la auto-similaridad de carácter anatómico (leyes que gobiernan la ramificación de la red vascular), los procesos fractales generan fluctuaciones en las formas de onda las cuales se manifiestan en múltiples escalas. Además de la irregularidad morfológica característica, se observan frecuentemente comportamientos no estacionarios (Goldberger

et al., 2002). Uno de los grandes aportes de la dinámica no lineal al entendimiento de los mecanismos que dominan el control cardiovascular consiste en el procesamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (**VFC**), que refleja la actividad del sistema nervioso central. Tradicionalmente, el análisis espectral de **VFC** denota la interacción entre los sistemas parasimpático, cuya acción disminuye la frecuencia cardíaca, y simpático, cuya acción la incrementa (Nichols et al., 2011). Lo notable en relación a lo expuesto, es que el análisis no lineal de **VFC** manifiesta la presencia de auto-similaridad. Recuérdese que a partir de dicho procedimiento, resulta factible revelar la composición estructural de la señal y su comportamiento en múltiples escalas temporales. Resultado de tal hallazgo, la información obtenida a partir de medidas fractales sobre series fisiológicas temporales ha sido denominada complejidad fractal y apunta esencialmente a la estructura morfológica de la señal bajo estudio.

En relación a eventos cardiovasculares severos, tales como arritmias o infartos de miocardio, la disminución de la complejidad fractal en **VFC** resulta un eficiente predictor de mortalidad, incluso sobre indicadores de **VFC** tradicionales (Sharma, 2009). Una explicación a dicho fenómeno reside en que los sistemas saludables revelan un tipo de variabilidad compleja, asociada con interacciones no lineales multi-escala de distinta índole. El enfoque propuesto para en el presente trabajo supone el análisis de la complejidad fractal de series temporales ligadas a la mecánica cardiovascular, tanto en condiciones de salud como ante estados diferenciados que pueden vincularse a la presencia de patologías vasculares. En este sentido, debe

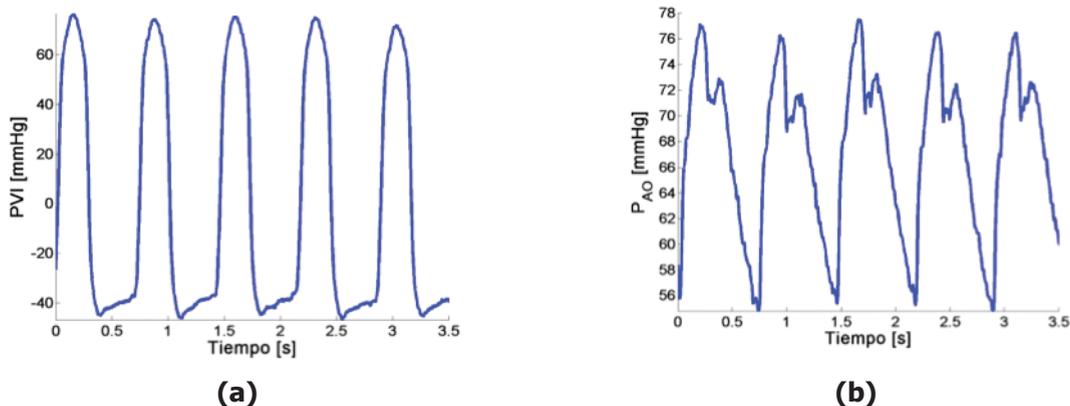


Fig. 7. (a) Serie temporal correspondiente a la presión ventricular izquierda (PVI). (b) Serie temporal correspondiente a la presión aórtica (P_{AO}). (Fuente de datos: FICEYN Univeridad Favaloro).

tenerse en consideración que el resultado de estimar **DF** sobre una señal temporal, genera indefectiblemente un valor numérico, más allá de si la señal es o no fractal. Efectivamente, el valor de **DF** refleja la complejidad estructural de las series, independientemente de la presencia de auto-similaridad (Raghavendra y Narayana, 2010). En la Fig. 7 pueden apreciarse dos series temporales provenientes de sitios de vital relevancia fisiopatológica. La primera de ellas, corresponde a la forma de onda de la presión ventricular izquierda (**PVI**), iniciadora del pulso de **P_A** que se propagará a través del lecho vascular arterial. La segunda, representa la variación temporal de la presión arterial en aorta ascendente (**P_{Ao}**). Bajo simple inspección, puede apreciarse una diferencia sustancial en su morfología, sobre todo en términos de su rugosidad asociada. Más aún, la onda de **P_A** será sometida a variaciones subsiguientes, conforme progrese en su recorrido. Resultado de ello, el objetivo de los trabajos futuros consiste en determinar si **DF** se encuentra en condiciones de identificar dichas variaciones, considerando como tendencia del análisis funcional al marco conceptual *fractalidad, salud y enfermedad* establecido en párrafos previos.

Método de Higuchi para la obtención de la dimensión fractal

Entre los algoritmos existentes para efectuar la estimación de **DF** sobre una forma de onda discretizada (Higuchi, 1988; Katz, 1988; Petrosian, 1995 y Sevcik, 2006, entre otros) el de Higuchi puede ser considerado como uno de los que aporta mayor precisión (Esteller et al., 2001). Partiendo de una serie temporal **x[n]**, se procede a generar un conjunto constituido por **k** sub-series, donde se considera como instante inicial al parámetro **m**, y como incremento temporal discreto (escala bajo análisis) al valor de **k**. Seguidamente, y para cada una de las **k** series constituidas, se calcula su longitud promedio **L_m(k)**, de modo que:

donde el término **(N-m)/k** denota el intervalo temporal máximo que puede ser aplicado (notación de Gauss). Posteriormente, se calcula

$$L_m(k) = \frac{\sum_{i=1}^{\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor} |x(m+ik) - x(m+(i-1)k)|}{k} \frac{N-1}{\left(\frac{N-m}{k}\right)k} \quad (3)$$

la longitud promedio por escala **L(k)**, respecto de todas las series que corresponden a un mismo incremento temporal, de manera que:

$$L(k) = \frac{\sum_{m=1}^k L_m(k)}{m}, \quad m = 1 \dots k. \quad (4)$$

Finalmente, si puede verificarse la ley de potencia **L(k) ∝ k^{-DF}**, la complejidad de la serie temporal puede ser caracterizada por medio de la dimensión fractal de Higuchi, **DF**. Esta última puede obtenerse por regresión lineal, a partir de la pendiente que se ajusta a la recta **log(L(k)) vs. log(1/k)** en un gráfico doble logarítmico.

Resultados

El procesamiento no lineal de parámetros hemodinámicos ligados a la mecánica vascular, requirió la implementación previa de protocolos experimentales de carácter invasivo, efectuados a través de instrumentación animal. Los mismos fueron desarrollados siguiendo las normas éticas y las recomendaciones internacionales sobre investigación en animales de laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996). En relación a los estudios sobre seres humanos, los resultados son extrapolables ya que los modelos resultan funcionalmente escalables (Schmidt-Nielsen, 1984). Por tal razón se llevaron a cabo instrumentaciones quirúrgicas correspondientes a distintos sitios de la vasculatura arterial, incluyendo el músculo cardíaco. Resultado de ello, han sido procesados protocolos desarrollados en base a experiencias *in vitro* (Cymberknop et al., 2011), *in vivo* (Cymberknop et al., 2012; Armentano et al., 2013; Cymberknop et al., 2013) y en seres humanos (Armentano et al., 2012). Esta modalidad posibilitó validar en forma progresiva la hipótesis de trabajo así como las técnicas y algoritmos desarrollados a tal efecto. Los ensayos efectuados *in vitro* posibilitaron el estudio individual local de la pared arterial. Se aplicaron técnicas de procesamiento basadas en **MMTO** para detección de comportamientos auto-similares y se efectuaron

estimaciones de **DF** a partir de la morfología de variables hemodinámicas específicas. La elección de este tipo de procesamientos se encuentra perfectamente justificada. Recuérdese que las formas de onda a las que puede atribuirse una estructura fractal, requieren del cumplimiento de condiciones específicas. A consecuencia de ello, los resultados obtenidos han sido suficientes para consolidar la elección de **DF** como una herramienta de evaluación de la rugosidad, complejidad estructural o eventualmente estructura morfológica fina de series temporales cardiovasculares. En una segunda etapa, se efectuaron estudios *in vivo* de tipo estructural, en virtud del análisis de la red vascular coronaria. La aplicación de drogas simpático-miméticas, que actúan sobre la activación del **ML** vascular, induce un incremento sustantivo sobre RA. En forma simultánea, se evaluó la respuesta del espesor parietal ventricular (**EPV**) ante eventos de isquemia aguda miocárdica. Al igual que en los estudios *in vitro*, se aplicó un análisis morfológico no lineal sobre las series de **P_A** y **EPV**

que posteriormente fue contrastado con mediciones tradicionales. Finalmente, se desarrollaron estudios *in vivo* a nivel global, en busca de la evaluación de la red arterial en su conjunto. No debe desestimarse que el proceso de ramificación vascular responde a reglas de conformación fractal. Un primer enfoque consistió en la determinación de cambios morfológicos en **P_A** ante eventos obstructivos en aorta descendente. Una maniobra de estas características, además de incrementar la **R_A**, elimina en su totalidad las reflexiones provenientes de la periferia. Este mismo análisis fue extrapolado luego a experiencias en seres humanos, a partir de mediciones no invasivas en sitios proximales y distales al músculo cardíaco. El esquema integral de mediciones efectuadas puede ser apreciado en la Fig. 8.

Evaluación de las Experiencias *in Vitro*

Protocolo experimental: Tronco Braquiocefálico

Resumen del estudio: El objetivo de los estudios *in vitro* consistió en la evaluación de la relación existente entre **R_A** y **DF**, a partir del análisis de series temporales de **P_A** y **D_A**. Los procesamientos fueron efectuados sobre conductos vasculares extraídos quirúrgicamente del tronco braquiocefálico, y ensayados posteriormente en un simulador circulatorio para experiencias de esta índole. El procesamiento fractal fue implementado como una medida no lineal, resultado de la presencia de autoafinidad en las series bajo estudio. Dicho comportamiento fue revelado a través del ordenamiento geométrico descrito por los **MMTO**, resultado de su aplicación al conjunto de datos. Asimismo, los valores de DF asociados a cada serie fueron obtenidos a partir del método de Higuchi, el cual es ampliamente utilizado en la literatura de procesamiento no lineal. Por su parte, las variaciones de RA fueron obtenidas a partir de índices de rigidez de aplicación clínica. **Resultado Excluyente:** tendencia existente entre la respuesta parietal vascular (incremento en **R_A**) y la morfología adquirida por las series temporales que la caracterizan (disminución en **DF**).

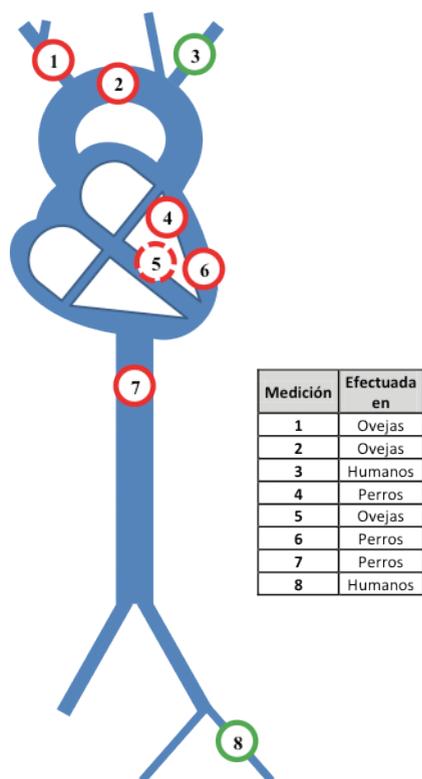


Fig. 8. Localización anatómica de las mediciones efectuadas en las experiencias *in vitro*, *in vivo* y en seres humanos, en el marco de la presente tesis. (1) Tronco Braquiocefálico, (2) tercio superior aorta ascendente, (3) arteria carótida, (4) arteria coronaria descendente anterior izquierda, (5) cavidad ventricular izquierda (6) espesor ventricular izquierdo, (7) tercio superior aorta descendente, (8) arteria femoral.

Evaluación de las Experiencias *in Vivo* (Animales)

Protocolo experimental: Arteria Coronaria Descendente Anterior Izquierda

Resumen del estudio: El objetivo de los estudios efectuados *in vivo* sobre la red coronaria, consistió en la evaluación del aumento en R_A inducido por la administración de una droga simpático mimética (fenilefrina) y de las variaciones resultantes en la morfología de PA aórtica. Estos últimos fueron cuantificados a partir de DF .

Resultado excluyente: el fenómeno de *HTA* aguda, inducida por la administración de sustancias vasoconstrictoras, provoca un incremento de R_A con una disminución concomitante de la complejidad fractal de la onda de presión aórtica.

Protocolo experimental: Espesores Ventriculares Izquierdos

Resumen del estudio: Los estudios miocárdicos *in vivo* fueron efectuados en ambas caras del ventrículo izquierdo, ante eventos obstructivos de la coronaria circunfleja izquierda (*CCI*). Durante el transcurso de los procesos isquémicos se evaluó la complejidad fractal denotada por la variación de ambos espesores ventriculares. El primero de ellos, correspondiente a la cara posterior, fue sometido a condiciones de perfusión anormal, producto de la maniobra obstructiva. En contraposición, el espesor correspondiente a la cara anterior, fue irrigado en condiciones de normalidad.

Resultado excluyente: Los análisis efectuados en torno a la estructura fina de las formas de onda de espesor ventricular denotaron que la pérdida de complejidad fractal, evidenciada en valores disminuidos de DF , constituye un marcador de la presencia de procesos isquémicos.

Protocolo experimental: Aorta Ascendente

Resumen del estudio: El protocolo de experimentación sobre aorta ascendente consistió en la evaluación de DF en P_A ante estados de reflexión total de ondas, inducidos por la acción un ocluser neumático. Asimismo, fueron estimados los valores correspondientes a R_A , obtenidos del análisis de la curva presión vs deformación. La descomposición de P_A en sus componentes incidente y reflejada, se efectuó a partir de los resultados de la maniobra de oclusión, donde se asumió que la onda medida

se encontraba constituida por la combinación de dos ondas incidentes. Dicha suposición fue considerada válida, debido a la proximidad existente entre los sensores de P_A y D_A y la disposición del sitio de obstrucción. La condición de reflexión plena, producto de la maniobra descrita, indujo una reducción en los valores de D_F (respecto a su condición basal) en forma concomitante con un incremento en R_A . Como puede apreciarse, durante el estado de oclusión del conducto aórtico, los valores de D_F correspondientes a P_A son coincidentes con los de P_A incidente, dado que esta última, por definición, corresponde a la mitad de la presión medida.

Resultado excluyente: La fractalidad en PA aórtica resulta altamente dependiente de la reflexión de ondas.

Evaluación de las Experiencias en Seres Humanos

Protocolo experimental: Arterias Carótida y Femoral

Resumen del estudio: El protocolo efectuado en seres humanos se llevó a cabo sobre individuos con *HTA* moderada. De esta manera, el rango de variación de PA empleado en el análisis estuvo en concordancia con el protocolo de aorta ascendente. Las mediciones fueron efectuadas en forma no invasiva, sobre arterias superficiales. Una de ellas se llevó a cabo sobre Ca , localizada en el cuello, mientras que la otra recaló sobre Fe , dispuesta en el muslo.

Resultado excluyente: Se observaron valores incrementados de R_A , PP y AI_x en Fe respecto de Ca . Concomitantemente, se advirtió una disminución de DF de P_A en Fe en relación a DF de P_A en Ca .

Discusión

En el transcurso de la fase sistólica, se desarrolla una contracción ventricular isovolumétrica, que incrementa PVI hasta la apertura de la válvula aórtica. Como resultado de ello, se inicia el proceso de eyección, el cual provee fluido sanguíneo a la circulación sistémica. Este último se mantendrá activo hasta que la presión intraventricular, que comienza a disminuir producto del vaciamiento, resulte insuficiente para mantener la válvula en estado de apertura. El cierre de la misma da inicio a la fase diastólica, precedida por la relajación

ventricular. Este proceso, da origen a la forma de onda característica de **PVI**, que puede observarse en la Fig. 9, sitio 1. Tal como puede advertirse, esta última no se encuentra expuesta a reflexiones provenientes de la periferia, excepto durante el período de eyección. Consecuencia de ello, **PVI** manifiesta baja rugosidad morfológica y acusa valores mínimos de **DF**. En oposición a dicho fenómeno, **P_{AO}** presenta una consistente irregularidad (**DF** aumentada) debido a su exposición a la totalidad de las componentes reflejadas en la red arterial. En conjunción a ello, el conducto aórtico cuenta con una elevada distensibilidad (Fig. 9, sitio 2). Tomando en consideración la morfología gruesa de **P_{AO'}** la misma resulta diferente de **PVI**, consecuencia del efecto de amortiguamiento arterial. En la Fig. 9, sitio 3, puede observarse la evolución temporal de **P_A** en **Ca**, cuya ubicación se encuentra levemente alejada de la aorta ascendente, de mayor **R_A** que esta última e inferior grado de reflexión. A consecuencia de ello se obtiene un valor **DF** disminuido, respecto a **DF** de **P_{AO'}**. Finalmente, la forma de onda de **PA** en **Fe**, distal al miocardio, acusa una morfología con pérdida de complejidad considerable (Fig. 9, sitio 4), producto de **PP**, **R_A** y **AI_x** elevados. Nótese que dichas modificaciones son el resultado de la presencia de un gradiente de rigidez vascular, cuya influencia reviste un carácter no lineal. En virtud de lo expuesto, la forma de onda de **PVI**, cuya **DF** es mínima, se fractaliza en su recorrido hacia la aorta descendente, complementariamente al efecto impuesto por la carga arterial. En particular, dicho sitio se encuentra influenciado por el estado general de la red vascular y se ve afectado bajo estados patológicos, los cuales modifican esencialmente los valores **R_A** (y consecuentemente **VOP**) al igual que los sitios de reflexión de ondas. Conforme la onda mecánica se propaga respecto de las distintas ramas, la presencia de un gradiente de rigidez y la cercanía a la periferia, descomplejizan su estructura morfológica. Es por ello que la pérdida de fractalidad en **P_{AO}** central (al igual que otros parámetros relacionados con el **RCV**) resulta de relevancia en términos de prevalencia y desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Debe puntualizarse además, que los valores presentes en la Fig. 9 asociados a cada forma de onda son sólo referenciales, y han sido estimados a partir de los resultados obtenidos en las diversas experiencias desa-

rolladas, asumiendo estados de normalidad. Consiguientemente, ha podido esbozarse un modelo de carácter conceptual. La concepción del sistema arterial a partir de un conducto único, de propiedades constantes o variables a lo largo de su longitud y una terminación definida (modelo Windkessel), ha generado resultados aceptables en relación a las perturbaciones de bajas frecuencias (Taylor, 1966). Sin embargo, en el campo de las altas frecuencias, las discrepancias son manifiestas. La justificación de este último comportamiento radica en que el sistema arterial está constituido por un conjunto de ramificaciones tubulares y no puede (ni debe) ser simplificado de dicha manera. Adicionalmente, debe considerarse el efecto de atenuación, producto de la viscosidad de la pared arterial, sobre las ondas que se propagan por la red. Es por ello que la consideración del gradiente de rigidez en conjunto con la naturaleza distribuida de las terminaciones constituye una contribución significativa en el comportamiento integral del sistema arterial (Taylor, 1966). En términos de procesamiento no lineal, dicho comportamiento puede ser expresado en múltiples escalas y consecuentemente evaluado a través de una medida fractal. La pérdida de componentes de alta frecuencia resulta característica de la ausencia de complejidad y puede ser vinculada a la presencia de patologías. Efectivamente, esta última apreciación forma parte del marco conceptual *salud/enfermedad* y **DF**, adoptado según los lineamientos del presente trabajo. En este sentido, los modelos de redes de transmisión basados en fractalidad han sido empleados consistentemente en el estudio de la circulación (Milnor, 1989). En Brown, (1996) se desarrollaron simulaciones de redes arteriales concebidas en base a reglas fractales, donde son extendidas las premisas propuestas por Taylor.

Uno de los hallazgos más prominentes radica en que independientemente de la distribución dicotómica de las ramificaciones y a la aplicación de una ley de potencia a la relación entre sus dimensiones, la asimetría característica de las bifurcaciones cumple un rol fundamental. Este fenómeno es responsable de una marcada reducción en el coeficiente de reflexión y por ende influencia las oscilaciones espectrales presentes en la impedancia de entrada. La división dicotómica de las ramificaciones del árbol arterial le provee su primera característica fractal, pero de la manera más rudimentaria.

Efectivamente, el resultado es una estructura abierta, constituida por segmentos vasculares y bifurcaciones, las cuales constituyen el bloque universal de la red arterial (Zamir, 1999). En virtud de lo expuesto, la génesis fractal de la red arterial resulta inobjetable. Por esta razón, se ha evaluado el comportamiento temporal de sus variables hemodinámicas asociadas, partiendo de metodologías de procesamiento acordes a dicha concepción. No obstante, si bien han sido reportados estudios en relación a la asignación de los parámetros geométricos correspondientes a cada ramificación (Murray, 1926; Pollanen, 1992; Zamir, 1999), no han sido evaluadas asignaciones vinculadas a la conformación intrínseca de la pared arterial. Se ha puesto de manifiesto previamente, que la acción de los componentes viscoelásticos de esta última resulta altamente determinante en términos de impedancia arterial. Consiguientemente, el fenómeno auto-similar observado en las series de P_A podría ser modelado a partir de la interacción de las componentes propagatorias reflejadas, cuya distribución dentro

de la morfología es producto de las alteraciones biomecánicas locales (o eventualmente sistémicas) de la vasculatura arterial.

Efecto Estiramiento (*Unwrinkling*)

La caracterización de los cambios morfológicos experimentados por la forma de onda de P_A derivó en la implementación del término *unwrinkling* (en inglés). Dicha manifestación fue observada inicialmente en las experiencias invasivas efectuadas sobre la red coronaria. El incremento en la rigidez vascular, inducido por la activación de ML , resultó concomitante con un aumento y la pérdida de rugosidad en la estructura de la serie temporal. El mismo comportamiento pudo ser apreciado además, ante eventos obstructivos de la aorta descendente (ausencia de ondas periféricas reflejadas) y en los análisis de las variaciones morfológicas de presión en las arterias carótida y femoral. De esta manera, el fenómeno de escalamiento acusado por ondas mecánicas en su recorrido desde el miocardio, podría ser conceptualizado

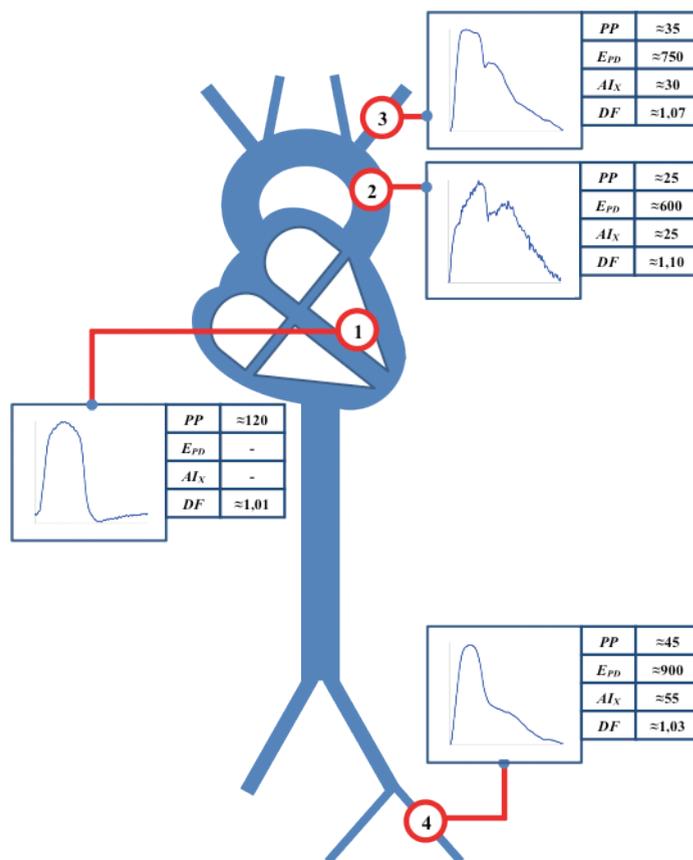


Fig. 9. Formas de onda de la presión arterial, conjuntamente con sus valores de presión pulsátil (PP), módulo de elasticidad presión diámetro (E_{pd}), índice de Aumento (AI_x) y dimensión fractal (DF). (1) Ventrículo Izquierdo, (2) Aorta ascendente, (3) Arteria carótida, (4) Arteria Femoral.

en términos de un estiramiento (*unwrinkling*), según puede ser apreciado en la Fig. 10.

Influencia de la Onda Reflejada

Nótese que en los ensayos *in vitro*, efectuados sobre un banco de ensayos de circulación unitaria, la variación de R_A propia del conducto pudo verse reflejada en pérdidas de complejidad estructural en P_A y D_A , en ausencia de un SCV distribuido. Efectivamente, las ondas resultaron modificadas estructuralmente como resultado de la presencia de un reservorio de líquido que actuó como complianza y un marcado sitio de reflexión de ondas proporcionado por la obstrucción hidráulica. Es por ello que se ha sugerido que los cambios experimentados por la respuesta vascular ante variaciones de flujo, fueron determinantes en la conformación de la estructura fina de las ondas generadas. Considerando los efectos sistémicos, el **SCV** emplea el efecto de amortiguamiento arterial (a través de los grandes conductos arteriales) de modo de atenuar la pulsatilidad del fluido y asegurar un régimen cuasi-estable a nivel capilar. En relación a lo anterior, en párrafos precedentes se efectuó la comparación de la complejidad estructural entre una onda de presión ventricular y una aórtica. Esta última, a pesar de encontrarse limitada en su contenido frecuencial (producto de la acción de amortiguamiento), manifiesta elevada irregularidad en términos morfológicos. La presencia de reflexiones de ondas, provenientes de los múltiples sitios de ramificación vascular, modifica su contorno de ma-

nera sustantiva. Se ha expresado previamente, que bajo estados patológicos tales como **HTA**, el incremento en R_A representa una disminución en la complianza global del sistema. Como consecuencia de ello, la eliminación de las fluctuaciones de frecuencia elevada resulta menos eficiente. Asimismo, el incremento resultante en **VOP** genera un retorno temprano de las ondas periféricas hacia el músculo cardíaco, incrementando la presión en la región de la aorta abdominal (Westerhof et al., 2010). En términos de fractalidad, el procesamiento de las formas de onda de P_{AO} denota que las mismas acusan menos rugosidad, respecto de estados de normalidad. A partir de lo expuesto, podría inferirse que la dispersión de las reflexiones en torno a la estructura ejerce un rol fundamental. El retorno temprano de la onda reflejada no sólo aumenta el valor máximo de P_A durante el transcurso de su excursión sistólica, sino que influye sobre la distribución de las singularidades que conforman la morfología de latido. Dichas alteraciones son diferenciadas de manera rotunda por la variación de **DF**, que efectivamente acusa el fenómeno de *unwrinkling*.

Dimensión Fractal: un índice holístico

Conforme puede inferirse, **DF** puede ser definido como un parámetro holístico ligado directamente a R_A y reflexión de ondas. Inicialmente, las experiencias efectuadas *in vitro* revelaron la vinculación entre **DF** y R_A en términos vasculares locales. Dicha consideración reviste validez, resultado de la ausencia de ramificaciones distribuidas en la disposición circuital del simulador circulatorio utilizado. Posteriormente, los procesamientos efectuados sobre la morfología del espesor ventricular ante eventos isquémicos arrojaron resultados que se encuentran en concordancia con las observaciones adquiridas de la respuesta parietal. A partir de allí, los ensayos de carácter estructural en el lecho coronario (una red arterial reducida) advirtieron la presencia de cambios morfológicos en P_A aórtica ante estados de activación del músculo liso vascular. Es por ello que el procesamiento de las experiencias *in vivo* ante maniobras de reflexión total, posibilitaron la evaluación estructural de la totalidad del conjunto arterial y su impacto sobre la morfología de P_A . A diferencia de las experiencias sobre el lecho arterial coronario, donde el proceso de activación de indujo el incremento en R_A , se reprodujo un efecto similar a partir de la ejecución de una manio-

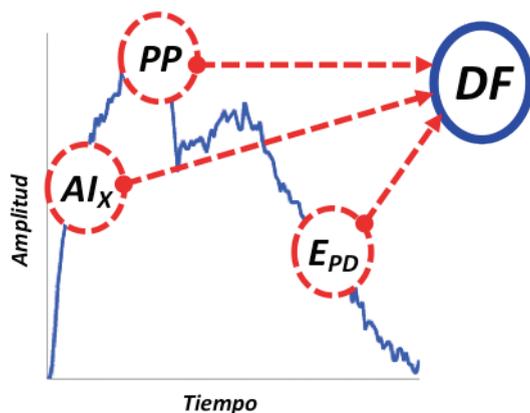


Fig. 10. Efecto *unwrinkling* (estiramiento) denotado por acciones de amplificación y pérdida de rugosidad en la forma de onda (Fuente de datos: Armentano et al., 2013).

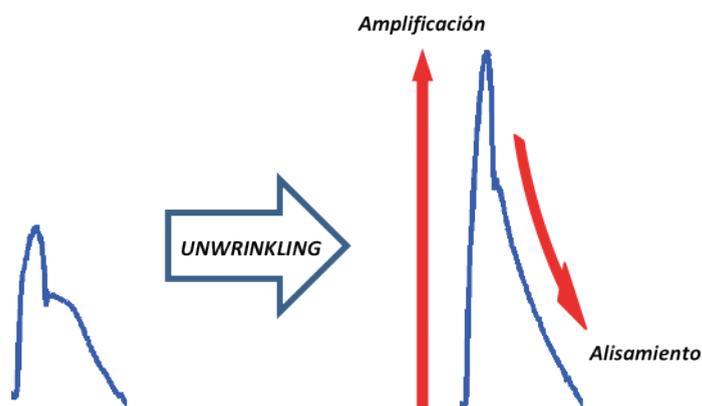


Fig. 11. Definición de la dimensión fractal (DF) como indicador holístico, resultado que la misma contempla variaciones de parámetros vinculados a la pulsatilidad de la onda (presión pulsátil, PP), elasticidad vascular (índice presión vs. deformación, E_{PD}) y reflexión de ondas (índice de aumento, AI_x).

bra obstructiva. Resultado de la misma, fueron anuladas las componentes reflejadas provenientes del lecho periférico, mientras que durante la condición de activación, dichas reflexiones se encontraban presentes. En ambas situaciones, la disminución de **DF** resultó concomitante tanto a la respuesta vascular como a la influencia de las ondas reflejadas. Es por ello que la detección de un estiramiento de P_A con pérdida de complejidad (*unwrinkling*), puede ser atribuido tanto a incrementos en R_A (factor conductivo) como a alteraciones estructurales propias del árbol arterial (factor obstructivo) (Fig. 11).

En virtud de lo expuesto, la proposición de base resulta adecuada desde más de un punto de vista. La concepción del holismo supone la presencia de alinealidad, donde el todo no corresponde a la suma de sus partes, incumpliendo el principio de superposición. Además de ello, **DF** caracteriza comportamientos intrínsecos, basados en la información multi-escala, los cuáles no están ligados específicamente a una magnitud o sistema biológico en particular. Más aún, resulta innecesaria la calibración de la señal adquirida en su determinación, de modo que la medida resulta independiente de unidades específicas. Recuérdese que la determinación no invasiva de las variaciones sistó-diastólicas de P_A (a partir de la implementación de la técnica de tonometría por aplanamiento), requiere de mediciones esfigmomanométricas adicionales, donde suele asumirse la invariancia de las presiones media

y diastólica, a lo largo de la red vascular. En este sentido, la estimación de **DF** se encuentra totalmente libre de verse afectada por los niveles de estas últimas.

Conclusión

Los diversos análisis efectuados han arrojado la presencia de variaciones morfológicas en variables hemodinámicas de la mecánica vascular, inducidas por la presencia de estados patológicos. Las mismas, han sido cuantificadas a través procesamientos no lineales, basados en geometría fractal. El hallazgo principal denota una **DF** disminuida, concomitante tanto a los cambios en R_A como a la ausencia de reflexiones de ondas. Resultado de ello, podría inferirse que la información provista por la medida resulta del análisis observacional de **DF**, asociado al de un marcador potencial, sostiene una consistencia significativa en términos de salud y enfermedad. La adopción de este marco conceptual, ha posibilitado que la cuantificación de la complejidad fractal pueda ser empleada en la detección de estados patológicos subyacentes, asociados a parámetros descriptivos de la mecánica cardiovascular.

Referencias

- ARMENTANO, R. L. y BARRA, J. G. (2008), "Bases físico matemáticas para el estudio de los vasos sanguíneos" en *Biomecánica Arterial*, Armentano R. L. y Cabrera Fischer E. I., eds., Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires.
- ARMENTANO, R. L.; BARRA, J. G.; PESSANA, F. M.; CRAIEM, D.; GRAF, S.; BIA, D. y SANCHEZ, R. (2007), "Smart Smooth Muscle Spring-Dampers", en *IEEE Engineering in Medicine and Biology Mag*, 26:62-70.
- ARMENTANO, R. L.; CYMBERKNOP, L. J.; LEGNANI, W.; PESSANA, F. M.; BARRA, J. G. y SIMON, A. (2012), "Arterial Blood Pressure Complexity Provides Insightful Information About Arterial System Dynamics", en *34nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- ARMENTANO, R. L.; CYMBERKNOP, L. J.; LEGNANI, W.; PESSANA, F. M., CRAIEM, D.; GRAF, S. y BARRA, J. G. (2013), "Arterial pressure fractality is highly dependent on wave reflection", en *35nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- AVOLIO, A. (2009), "Input impedance of distributed arterial structures as used in investigations of underlying concepts in arterial hemodynamics", en *Med. Biol. Eng. Comput.*, 47:143-151.
- BARNSELY, M. F. (2000), *Fractals Everywhere*, 2da ed., Morgan Kaufmann.
- BASSINGTHWAIGHTE, J. B. (1988), "Physiological Heterogeneity: Fractals Link Determinism and Randomness in Structures and Functions", en *News Physiol Sci*, 3(1): 5-10.
- BIA, D.; CYMBERKNOP, L.; ZÓCALO, Y.; FARRO, I.; TORRADO, J.; FARRO, F.; PESSANA, F. y ARMENTANO, R.L. (2011), "Age-related differences in reservoir and excess pressure components of central aortic pressure in asymptomatic adults", en *33nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 6454-7.
- BROWN D. J. (1996), "Input impedance and reflection coefficient in fractal-like models of asymmetrically branching compliant tubes", *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(7), 715-722.
- CABRERA FISCHER, E. I. y ARMENTANO, R. L. (2008), "Introducción al conocimiento de las arterias" en *Biomecánica Arterial*, Armentano R. L. y Cabrera Fischer E. I., eds., Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires.
- CYMBERKNOP, L. J.; ARMENTANO, R. L.; PESSANA, F. M.; FURFARO, A. y CROTTOGINI, A. (2012a), "Experimental Approach on Measuring Sheep Coronary Arteries Vasomotricity", en *8th Ibero-American Congress on Sensors*.
- CYMBERKNOP, L. J.; LEGNANI, W.; BARRA, J. G.; PESSANA, F. M. y ARMENTANO, R. L. (2013), "Fractal Dimension as an Index of Left Ventricular Ischemia: A Pilot Study" en *Physiol Meas.*, 34: 83-97
- CYMBERKNOP, L. J.; LEGNANI, W.; PESSANA, F. M.; CROTTOGINI, A. y ARMENTANO, R. L. (2012), "Coronary Arterial Stiffness is Related With a Loss of Fractal Complexity in the Aortic Pressure", en *34nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4200-03
- CYMBERKNOP, L.; LEGNANI, W.; PESSANA, F.; BIA, D.; ZÓCALO, Y. y ARMENTANO, R.L. (2011), "Stiffness Indices and Fractal Dimension relationship in Arterial Pressure and Diameter Time Series in-Vitro" en *Journal of Physics: Conference Series*, 332: 012024.
- ESTELLER, R.; VACHTSEVANOS, G.; ECHAUZ, J. y LITT, B. (2001), "A comparison of waveform fractal dimension algorithms", en *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications*, 48: 177-183.
- FALCONER, K. (2001), *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications*, 2da ed., Wiley.
- FUGAL, D. L. (2009), *Conceptual Wavelets in Digital Signal Processing*, Space & Signals Technical Publishing.
- GOLDBERGER, A. L. (2002), "Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging", en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99: 2466-2472.
- GOLDBERGER, A. L.; PENG C. K. y LIPSITZ, L. A. (2002), "What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?", *Neurobiology of Aging*, 23(1): 23-26.
- GOLDBERGER, A. L.; WEST, B. J. (1987), "Fractals in physiology and medicine", en *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 60(5): 421-435.

Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996), Institute of Laboratory Commission on Life Sciences, National Research Council, National Academy Press, Washington D.C., EUA.

HIGUCHI, T. (1988), "Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory", en *Physica D*; 31: 277-283.

KATZ, M. (1988), "Fractals and the analysis of waveforms", en *Comput. Biol. Med.*; 18: 145-156.

LIPSITZ, L. A. (2004), "Physiological complexity, aging, and the path to frailty", *Sci Aging Knowledge Environ*, 2004(16).

MANDELBROT, B. (1983), *The fractal Geometry of nature*, Freeman, New York.

MASTERS, B. R. (2004), "Fractal analysis of the vascular tree in the human retina", *Annu Rev Biomed Eng*, 6: 427-452.

MILNOR, W. R. (1989), *Hemodynamics*, 2da ed., Williams & Wilkins.

MURRAY, C. D. (1926), "The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries", *J. Gen. Physiol*, 9:835-841.

NICHOLS, W. W. (2005), "Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms", en *American Journal of Hypertension* 18, (1): 3S-10S.

NICHOLS, W. W.; O'ROURKE, M. F. y VLACHOPOULUS, C. (2011), *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, 6ta ed., A Hodder Arnold Publication.

O'ROURKE, M. (1995), "Mechanical Principles in Arterial Disease", en *Hypertension* 26 (1): 2-9.

PETROSIAN, A. (1995), "Kolmogorov complexity of finite sequences and recognition of different preictal EEG patterns", en *Proceedings of the Eighth IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*, 212-217.

POLLANEN, M.S. (1992), "Dimensional optimization at different levels of the arterial hierarchy", *J. Theor. Biol.*, 159:267-270.

RAGHAVENDRA, B. S. y NARAYANA, D. (2010), "Computing Fractal Dimension of Signals using Multiresolution Box-counting Method", en *International Journal of Information and Mathematical Sciences*, 6(1): 50-65.

SCHMIDT-NIELSEN, K. (1984), *Scaling: Why is Animal Size So Important?* Cambridge University Press,.

SEVCIK, C. (2006), "On fractal dimension of waveforms", en *Chaos Solitons & Fractals*; 28: 579-580.

SHARMA, V. (2009), "Deterministic Chaos and Fractal Complexity in the Dynamics of Cardiovascular Behavior: Perspectives on a New Frontier", *Open Cardiovasc Med J.*, 3: 110-123.

STRUZIK, Z. R. (2000), "Determining Local Singularity Strengths and their Spectra with the Wavelet Transform", en *Fractals: Complex Geometry, Patterns, and Scaling in Nature and Society*, 8: 163-179.

TAYLOR, M. G. (1966), "The Input Impedance of an Assembly of Randomly Branching Elastic Tubes", *Biophys J*, 6(1): 29-51.

THEILER, J. (1990), "Estimating the Fractal Dimension of Chaotic Time Series", en *The Lincoln Lab. J.*, 3(1):63-86.

VAN DEN WIJNGAARD, J.; SIEBES, M. y WESTERHOF, B. E. (2009), "Comparison of arterial waves derived by classical wave separation and wave intensity analysis in a model of aortic coarctation", en *Med Biol Eng Comput*, 47:211-220.

WESTERHOF, B. E.; GUELEN, I.; WESTERHOF, N.; KAREMAKER J. M., y AVOLIO, A. (2006), "Quantification of Wave Reflection in the Human Aorta From Pressure Alone A Proof of Principle", en *Hypertension*, 48(4): 595-601.

WESTERHOF, N.; STERGIOPULOS, N.; y NOBLE; M. I. M. (2010), *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*, 2nd ed., Springer.

ZAMIR, M. (1999), "On Fractal Properties of Arterial Trees", en *J. Theor. Biol.*, 197: 517-526.

ZAMIR, M. (2001), "Arterial Branching within the Confines of Fractal L-System Formalism", en *The Journal of General Physiology*, 118(3): 267-276.

ZAMIR, M. (2010), *The Physics of Coronary Blood Flow*, 1ra ed., Springer.