



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Escola Tècnica
Superior d'Enginyeria
Informàtica

Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Informàtica
Universitat Politècnica de València

Estudio del cambio en repositorios de señales biomédicas de medicina espacial

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Ingeniería Informática

Autor: Sergi Albiach Caro

Tutor: Juan Miguel García-Gómez

Curso 2020-2021

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a Juan Miguel, mi tutor durante la realización del presente trabajo, la paciencia y el esfuerzo que ha supuesto realizar todas las reuniones desde octubre, donde ha sabido guiarme en la dirección adecuada para que el estudio saliera adelante. Agradecerle también su disposición desde un primer momento a la petición del actual trabajo y a su flexibilidad, que me ha permitido experimentar y aprender con la ejecución del proyecto.

En segundo lugar, agradecer a la universidad de Zaragoza y al equipo con el que hemos podido trabajar por su colaboración con Juan Miguel y el grupo de investigación. Agradecerles también su predisposición a la cesión de los datos así como la aportación de consejos a lo largo de estos meses para que el trabajo resultado final fuera el óptimo.

Por último, agradecer a todas aquellas personas, amigos y familia, que han estado a mi lado en estos meses tan complicados para mí, porque si no fuera por su apoyo incondicional no habría llegado a presentar el trabajo.

Resumen

A principios de 2021 tres naves espaciales, el Hope Orbiter, el Tianwen-1 y el Perseverance, han llegado a Marte con la esperanza de llevar a cabo misiones específicas para estudiar su atmósfera y su superficie con el objetivo concreto de detectar signos claros de vida. Los tres vuelos espaciales son misiones de exploración basadas en la tecnología de los instrumentos y la robótica, pero aún no ha sido la ventana orbital para la exploración humana de Marte, aunque las grandes agencias aeroespaciales ya tienen fecha para ello, especialmente la NASA para 2030. La adaptación de los sistemas de soporte vital y de salud a las condiciones espaciales de largas misiones de exploración suponen un reto para las tecnologías aún no resueltas. Los experimentos llevados a cabo en la Estación Espacial Internacional demuestran importantes diferencias en la fisiología humana debido a la microgravedad, el aumento de radiación y el aislamiento. Esto junto con el aumento en los viajes espaciales turísticos y la exploración de otros cuerpos celestes en las próximas décadas, hacen que sea hoy más importante que nunca avanzar en el desarrollo de los sistemas de ayuda a la decisión médica que puedan aportar conocimiento en situaciones críticas para la vida humana.

Es este proyecto hemos estudiado los tipos de cambio que se han producido en señales biomédicas de seres humanos como el índice de repolarización ventricular o el ritmo cardíaco, al ser expuestos a condiciones de microgravedad con respecto a los estándares en la tierra. Este estudio se realiza con el objetivo de dilucidar si se produce un cambio significativo en los patrones de las señales biomédicas de los sujetos una vez han sido expuestos a estas condiciones especiales. Como datos de entrada se han utilizado los resultados de un test de inclinación HDBR o *head-down tilt bed rest*, una prueba ampliamente extendida para simular los efectos de la microgravedad en el cuerpo humano. Para analizar este conjunto de datos, se ha agrupado a los sujetos en conjuntos reducidos mediante técnicas de *clustering* jerárquico, esperando que estos pudieran explicar patrones de cambio en sus señales biomédicas. Los resultados obtenidos demuestran que existen ciertas diferencias, aunque no todas significativas, entre los valores previos al experimento y los que se tomaron después, indicando que la condición de microgravedad sí produce un cambio en las constantes estudiadas. Sin embargo, no se ha encontrado, posiblemente debido a la poca cantidad de datos disponibles, un valor predictivo entre los marcadores estudiados y el desarrollo de latidos prematuros o síncope que pudiera indicar una predisposición patológica.

Palabras clave: medicina espacial, dataset shift, hdbr, microgravedad

Resum

A principis de 2021 tres naus espacials, el Hope Orbiter, el Tianwen-1 i el Perseverance, arribaran a Mart amb l'esperança de dur a terme missions específiques per a estudiar la seva atmosfera i la seva superfície amb l'objectiu concret de detectar signes clars de vida. Els tres vols espacials són missions d'exploració basades en la tecnologia dels instruments i la robòtica, però encara no ha estat la finestra orbital per a l'exploració humana de Mart, encara que les grans companyies aeroespacials ja tenen una data fixa per a eixe moment, especialment la NASA per al 2030. L'adaptació dels sistemes de suport vital i de salut a les condicions espacials de llargues missions d'exploració suposen un repte per a les tecnologies encara no resoltes. Els experiments duts a terme a l'Estació Espacial Internacional demostren importants diferències en la fisiologia humana a causa de la microgravetat, l'augment de radiació i l'aïllament. Açò, juntament amb un l'augment dels viatges espacials turístics i la exploració d'altres cossos en les pròximes dècades, fan que siga hui més important que mai avançar cap al desenvolupament de sistemes d'ajuda a la decisió mèdica que puguen aportar coneixement en situacions crítiques per a la vida humana.

En aquest projecte hem estudiat els tipus de canvi que s'han produït als senyals biomèdics d'éssers humans com l'índex de repolarització periòdica ventricular o el ritme cardíac al ser exposats a condicions de microgravetat amb respecte als estàndards de la terra. Aquest estudi es realitza amb l'objectiu de concloure si es produeix un canvi significatiu en els patrons dels senyals biomèdics dels pacients una vegada han estat sotmesos a estes condicions especials. Com a dades d'entrada s'ha utilitzat els resultats d'una prova d'inclinació HDBR o *head-down tilt bed rest*, una prova àmpliament utilitzada per simular els efectes de la microgravetat en el cos humà. Per a analitzar aquest conjunts de dades, s'ha agrupat les mostres en conjunts reduïts mitjançant tècniques de *clustering*, esperant que aquests pugueren explicar certes patrons de canvi en els senyals biomèdics. Els resultats que s'han obtingut demostren l'existència de certes diferències, encara que no totes significatives, entre els valors previs a l'experiment i els que es van mesurar després, indicant que la condició de microgravetat sí produeix un canvi en les constants estudiades. Tot i això, no s'ha trobat, possiblement degut a la poca quantitat de dades disponibles, un valor predictiu entre els marcadors estudiats i el desenvolupament de batecs prematurs o síncope que pugueren indicar una predisposició patològica.

Paraules clau: medicina espacial, dataset shift, hdbr, microgravetat

Abstract

On early 2021 three spacecrafts, the Hope Orbiter, Tianwen-1 and Perseverance, will hopefully arrive to Mars carrying out with specific missions to study its atmosphere and surface with the specific objective of detecting clear sign of life. The three spaceflights are exploration missions based on instruments and robotics technology, but it was not the orbital window for human exploration of Mars yet, but the biggest aerospace companies have already a date for that to happen, especially NASA by 2030. Adapting the life support and healthcare systems to the space conditions of long exploration missions suppose a challenge for unresolved technologies yet. The experiments carried out on the International Space Station demonstrate important differences in human physiology due to microgravity, increased radiation, and isolation. These factors, together with the important increase in touristic spatial flights and the exploration of other satellites, makes today more important than ever the need of developing clinical decision support systems that are able to offer knowledge in important situations where human lives are in danger.

In this project we have studied the rates of change that have occurred in human biomedical signals like the periodic repolarization index or the heart rate variability when they are exposed to microgravity conditions with respect to standards on earth. This study is aimed to prove if a change in the pattern of the biomedical signals is produced once the subjects have been exposed to these special conditions. As input data, we have used the results of head-down tilt bed rest test (HDBR), a test broadly used to simulate the effects of microgravity on the human body. To analyse these data, several groupings were made using hierarchical clustering techniques, hoping that they could explain patterns of change in their biomedical signals. The results show that there exist in fact some differences, although not all are significant, between the values previous to the experiment and those taken afterwards, indicating that microgravity induces a change in the pattern of the studied constants. Nevertheless, we could not find, probably due to the low quantity of data, any predictive value among the studied constants and the development of ventricular premature beats or syncope, that could show any pathological predisposition.

Key words: space medicine, dataset shift, hdbbr, microgravity

Índice general

Índice general	VII
Índice de figuras	IX
Índice de tablas	X
<hr/>	
1 Introducción	1
1.1 Motivación	1
1.2 Objetivos	4
1.3 Estructura del trabajo	4
2 Estado de la cuestión	7
2.1 CDSS	7
2.2 Enfermedades asociadas a vuelos espaciales	8
3 Fundamentos médicos	11
3.1 Microgravedad	11
3.2 HDBR	11
4 Materiales	13
4.1 Datos	13
4.2 Herramientas	16
4.2.1 Paquetes	17
5 Métodos	19
5.1 Pruebas estadísticas	19
5.1.1 Test de Mann-Whitney	19
5.1.2 Test de Kruskal-Wallis	19
5.1.3 Test exacto de Fisher	20
5.2 Algoritmos informáticos	20
5.2.1 <i>Clustering</i>	20
5.3 Tratamiento de los datos	23
6 Resultados	25
6.1 Análisis de los datos	25
6.1.1 Comparativa entre los valores PRE y POST	25
6.1.2 Comparativa entre los grupos DLR y MEDES	27
6.1.3 Comparativa entre los grupos CONTROL, JUMP y DIET	28
6.1.4 Comparativa entre sufrir o no un síncope	28
6.1.5 Comparativa entre sufrir o no latidos prematuros	30
6.1.6 Conclusiones de los datos	32
6.2 Grupos	32
6.2.1 <i>Heatmap</i>	33
6.3 Análisis por grupo y subgrupo	34
6.3.1 Resumen de los clusters superiores e inferiores	34
6.3.2 Análisis de los clusters superiores	35
6.3.3 Análisis de los clusters inferiores	36
6.4 Descubrimientos en los clusters inferiores	38
6.4.1 Similitudes entre las agrupaciones PRE y POST	38

6.4.2	Diferencias entre las agrupaciones PRE y las agrupaciones POST .	40
6.4.3	Cambio de clusters por muestra	42
7	Conclusiones	45
7.1	Trabajos futuros	46
	Bibliografía	49

Apéndice

A	Análisis de los datos	53
A.1	Análisis por instalación	53
A.2	Análisis por el sufrimiento o no de un síncope	57
A.3	Análisis por el sufrimiento o no de latidos prematuros	60

Índice de figuras

1.1	fotograma de la película "Viaje a la Luna" de Georges Méliès	1
1.2	Starship, la nave con la que Elon Musk pretende llegar a Marte. De Jared Krahn, CC BY-SA 4.0, ¹	2
1.3	condiciones de microgravedad en el espacio. ²	3
2.1	gemelos del estudio de la NASA extraído de nasa.gov	8
3.1	prueba de inclinación de -6°, extraído de la ESA ³	12
4.1	fases del HDBR extraído de Palacios et al. [18]	14
4.2	logo de R extraído de Wikipedia	17
4.3	logo de RStudio extraído de Wikipedia	17
5.1	ejemplo de dendograma con 4 grupos	21
6.1	ritmo cardiaco (latidos/minuto) por hora, agrupando por momento (PRE. HDT21, HDT57 o POST)	27
6.2	ritmo cardiaco (latidos/minuto) por hora en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST	29
6.3	ritmo cardiaco (latidos/minuto) por hora en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST	30
6.4	dendograma con dos agrupaciones llamados grupos o agrupaciones superiores	32
6.5	dendograma con cinco agrupaciones llamados subgrupos o agrupaciones inferiores	33
7.1	Objetivos de desarrollo sostenible de la OMS	46
A.1	ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando por instalación (DLR o MEDES)	53
A.2	ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando por instalación (DLR o MEDES)	54
A.3	ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando por instalación (DLR o MEDES)	54
A.4	ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase POST agrupando por instalación (DLR o MEDES)	55
A.5	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST	59
A.6	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST	59
A.7	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	61
A.8	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	61

A.9	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	62
A.10	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	62
A.11	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST	64
A.12	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST	64
A.13	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST	65
A.14	ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST	65

Índice de tablas

4.1	descripción y rango para cada variable presente en la base de datos	14
6.1	media y desviación estándar para LFn (u.n.) agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$	25
6.2	media y desviación estándar para HFn (u.n.) agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$	25
6.3	media y desviación estándar para LF_HF agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$	26
6.4	media y desviación estándar para HR (latidos/minuto) agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$	26
6.5	media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando por contramedida (CONTROL, JUMP o DIET) Rojo: $p < 0.05$	28
6.6	media y desviación estándar para el ritmo cardiaco y el ritmo cardiaco mediano por horas (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	31
6.7	Mapa de calor de las variables indicando su grupo y su subgrupo.	34
6.8	media y desviación estándar de las variables agrupando por clusters superiores	35
6.9	media y desviación estándar de las variables agrupando por clusters inferiores	35
6.10	comparación del número de sujetos que padecen o no un síncope agrupando por grupos	36
6.11	comparación del número de sujetos que padecen o no un latidos prematuros agrupando por grupos	36
6.12	comparación del número de sujetos que padecen o no un síncope agrupando por subgrupos	37
6.13	comparación del número de sujetos que padecen o no un latidos prematuros agrupando por subgrupos	38
6.14	media y desviación estándar de las variables predictoras de los grupos PRE	39
6.15	media y desviación estándar de las variables predictoras de los grupos POST	39
6.16	media y desviación estándar de las variables del subgrupo 1 en comparación con los subgrupos POST 4 y 5	40

6.17	media y desviación estándar de las variables del subgrupo 3 en comparación con los subgrupos POST 4 y 5	41
6.18	media y desviación estándar de las variables del subgrupo 4 en comparación con los subgrupos PRE 1 y 3	41
6.19	media y desviación estándar de las variables del subgrupo 5 en comparación con los subgrupos PRE 1 y 3	42
6.20	sujetos con los subgrupos asociados en PRE y POST	43
6.21	dispersión de las muestras de las agrupaciones	43
A.1	media y desviación estándar para el ritmo cardíaco y ritmo cardíaco mediano por hora (latidos/minuto) agrupando por instalación (DLR o MEDES). Rojo: $p < 0.05$	56
A.2	media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase PRE. Rojo: $p < 0.05$	57
A.3	media y desviación estándar para el ritmo cardíaco y el ritmo cardíaco mediano por hora (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST. Rojo: $p \text{ value} < 0.05$	58
A.4	media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	60
A.5	media y desviación estándar para LFn (u.n.) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	60
A.6	media y desviación estándar para LF_HF agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	60
A.7	media y desviación estándar para HFfn (u.n.) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE	60
A.8	ritmo cardíaco (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST	63

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1 Motivación

La fijación del ser humano con el espacio viene de lejos, casi tan lejos como la existencia de la propia especie. Por esta razón, conforme la sociedad fue avanzando tecnológicamente, el sueño de viajar por el espacio e incluso llegar a conquistar alguno de los astros hasta el momento desconocidos, estaba más cerca. El libro "De la Tierra a la Luna" de Jules Verne en 1865 [1] o la película "Viaje a la Luna" dirigida por Georges Méliès en 1902 que narra el viaje de unos astrónomos en una cápsula propulsada que impacta sobre a la superficie de la Luna, son solo algunos ejemplos de cómo, desde hace ya casi dos siglos, la especie humana sueña de manera realista con explorar los satélites que nos rodean.



Figura 1.1: fotograma de la película "Viaje a la Luna" de Georges Méliès

Este sueño milenario de conquistar el espacio no vería su inicio hasta el año 1961 cuando Yuri Gagarin se convirtió en el primer ser humano en viajar al espacio, orbitando la Tierra a bordo de la nave Vostok. Fue en el año 1969 cuando el ser humano pisaba por primera vez la Luna, completando así el pistoletazo de salida de la exploración espacial tripulada [2].

Esas historias de ciencia-ficción van poco a poco siendo plasmadas en la realidad. Los planes de las agencias aeroespaciales, entre ellas la NASA, de enviar humanos a Marte en 2030 [3] demuestran que este sueño está más vivo que nunca y sientan un precedente en

la historia de la humanidad, ya que por primera vez se plantea la posibilidad de instalar colonias semipermanentes en estos lugares.

Todo esto es posible gracias al avance en la tecnología y a la inversión de millones de dólares por parte de ciertos sectores. Este es el caso de Elon Musk que con el desarrollo por parte de su empresa SpaceX de naves reutilizables, ha permitido abaratar el coste de estos viajes. El físico sudafricano tampoco se queda atrás con el sueño de viajar a Marte y asegura que esto podría ocurrir tan pronto como mediados de la década de los años 20 del siglo XXI [4]. Musk asegura además que para el año 2060, un millón de humanos podrían estar viviendo en el planeta rojo.



Figura 1.2: Starship, la nave con la que Elon Musk pretende llegar a Marte. De Jared Krahn, CC BY-SA 4.0, ¹

Estos hitos, además de requerir de largos viajes espaciales y de estancias en condiciones ambientales poco conocidas para nuestra especie, también suponen una exposición durante un largo periodo de tiempo a factores como la radiación, la microgravedad, el aislamiento, el estrés y la falta de sueño. Estos son solo algunos de los factores que las personas que salen de la atmósfera terrestre tendrán que afrontar, pero probablemente no los únicos.

Pero no solo los astronautas tradicionales viajarán por el espacio, porque los viajes espaciales comerciales también empiezan a ser una realidad. Esto supone que personas que no hayan recibido una formación extensa sobre la materia y que no necesariamente estén en las condiciones físicas idóneas, podrán sentarse en un cohete y viajar al espacio, como es el caso de Jeff Bezos [5] que viajará al espacio el 20 de julio de 2021 en el primer viaje tripulado de New Shepard, la nave construida por su propia compañía Blue Origin. Como es de esperar, a medida que se avanza en estas tecnologías, cada vez más personas vivirán estas experiencias y esto, sumado a que individuos sin preparación previa podrán sentarse en este tipo de vuelos, hace necesario enfocar nuestra atención en los problemas de salud que puedan surgir durante estas expediciones.

¹<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=99400206>

Durante los vuelos o incluso en las futuras colonias que se instalarán en otros planetas, el ser humano estará expuesto a condiciones de microgravedad, aislamiento, estrés o radiación y esto puede hacer surgir algunas condiciones médicas que requieran del conocimiento experto de un médico para ser tratadas [6]. Esto es extremadamente relevante cuando solo hay un médico en la tripulación o cuando el tiempo para reaccionar es muy corto, porque una persona sola no puede disponer de los conocimientos suficientes para tratar todas las enfermedades que puedan surgir. Una llamada o una videoconferencia podría solucionar el problema, pero con la tecnología actual estamos hablando de que se tarda en transmitir una señal de radio de la Tierra a Marte de 5 a 20 minutos [7], lo que hace imposible realizar esa conexión para tratar alguna emergencia.

Una de las soluciones posibles para lidiar con este asunto es el desarrollo de sistemas de ayuda a la decisión médica o *clinical decision support systems* (CDSS). Estos sistemas son aplicaciones software que brindan al médico de conocimiento adicional a la hora de diagnosticar o tratar ciertas enfermedades. Estos sistemas incluyen la recomendación de medicamentos según la condición médica del paciente y su historial, la asignación de un indicador de riesgo a que una persona sufra ciertos problemas durante una operación o a lo largo de su vida o incluso en casos extremos podría ayudar en la toma de decisiones en personas no expertas.

Estos sistemas son eficaces en la toma de decisiones, reducen los tiempos de curación en los pacientes, pues las decisiones que se toman son las más adecuadas basándose en la evidencia científica actual y mejoran la calidad de vida de las personas [8] [9].

Esta solución automatizada está formada por distintas partes, como sistemas basados en reglas, sistemas que cuentan con técnicas de aprendizaje automático, la fuente de conocimiento o la interfaz de usuario.

Si bien todas las partes son relevantes, cuando hablamos de aplicar estos sistemas en entornos con condiciones extremas, como es el caso de la microgravedad en el espacio, hay que tener en cuenta los cambios que se producen en las constantes vitales de los pacientes, pues se podría llegar a proporcionar un diagnóstico erróneo si no se tiene en cuenta esto.



Figura 1.3: condiciones de microgravedad en el espacio. ²

Las condiciones de microgravedad hacen que las constantes biomédicas de un paciente sufran un cambio importante, lo que supone que un sistema validado en la Tierra pierda su efectividad bajo estas nuevas condiciones. Por ello es necesario desarrollar sistemas adaptativos dotándolos de la información suficiente como para que sea tolerante a estos cambios en las señales o bien diseñar sistemas específicos para estas condiciones especiales.

Es por tanto indispensable analizar los cambios que se producen en las constantes de los sujetos que se someten a microgravedad para tratar de extraer algún tipo de conocimiento que pueda ser luego suministrado a estos sistemas y puedan ofrecer un mejor diagnóstico. Analizando por ejemplo los grupos que conforman la base de datos, se podría asignar un riesgo de padecer cierta enfermedad bajo esas condiciones.

1.2 Objetivos

El presente proyecto cuenta con tres objetivos específicos.

El primer objetivo específico de nuestro trabajo es averiguar si la microgravedad, simulada a través del test HDBR (*head-down tilt bed rest*), induce algún cambio en las señales biomédicas de los pacientes a corto plazo. Este objetivo tiene como finalidad probar si existe una tendencia de cambio en los datos biomédicos de los pacientes una vez sometidos a la prueba o si por el contrario los cambios que se producen son más bien aleatorios o dependientes de cada individuo.

El segundo objetivo específico, es encontrar grupos dentro de la base de datos que mejor representen ciertas características. De esta manera se pretendía encontrar agrupaciones que representaran mejor aquellos datos anteriores o posteriores al experimento o incluso si existen muestras para las que ninguno de esos grupos encajaba.

Finalmente, nos planteamos descubrir si, dada una agrupación se le podría asociar una mayor predisposición a sufrir una condición médica como latidos cardíacos prematuros o síncope. Es decir, si estas enfermedades se adscriben mejor a unas agrupaciones de datos más que a otras y si por tanto se podía constatar la existencia de grupos predictores de riesgo de estas enfermedades.

1.3 Estructura del trabajo

Este documento está organizado en siete capítulos.

En primer lugar, se ha introducido el tema a abordar así como los objetivos y la estructura del trabajo.

En segundo lugar, encontramos el capítulo dos, correspondiente al estado de la cuestión. En este apartado se ofrece una visión global de algunas de las enfermedades conocidas asociadas a los vuelos espaciales, continuando con las consecuencias específicas de la microgravedad y los trabajos relacionados con los sistemas de apoyo a la decisión médica que potencialmente contendrían el conocimiento del actual trabajo. En este apartado se incluyen los trabajos que han sido publicados recientemente o que tengan especial importancia en el campo de estudio.

El capítulo tres consiste en una presentación de aquellos conceptos teóricos médicos a los que se alude a lo largo del trabajo y que son indispensables para la correcta comprensión del artículo.

²<https://www.nasa.gov/centers/glenn/shuttlestation/station/microgex.html>

El capítulo cuatro cubre la sección de materiales, donde se ofrece una explicación de los datos para proporcionar una idea del problema que hemos abordado. Esta sección describe el origen de los datos, así como la naturaleza de las variables y su significado. Este capítulo también incluye un breve resumen sobre la herramienta utilizada para analizar las muestras y realizar los experimentos de *clustering*.

El capítulo cinco, métodos, consiste en una explicación de la metodología que se ha utilizado para obtener los resultados, es decir, los algoritmos utilizados y los parámetros con los que se ha realizado el cómputo.

Los resultados se presentan en el capítulo seis, donde se muestran los hallazgos más relevantes. En él se presenta el análisis estadístico de los datos, así como las diferentes agrupaciones que se realizaron mediante las técnicas de *clustering*, un análisis de estos grupos y subgrupos y algunos hallazgos específicos para algunos subconjuntos.

Finalmente, en el capítulo siete se incluyen las conclusiones del proyecto, una justificación de la relación con la carrera y las líneas de trabajo futuras que se deben tener en cuenta para diseñar mejor los futuros estudios y experimentos.

CAPÍTULO 2

Estado de la cuestión

2.1 CDSS

Los Sistemas de Ayuda a la Decisión Médica o *Clinical Decision Support Systems* (CDSS) en inglés, son sistemas software cuya función es proporcionar un conocimiento adicional en el momento que deben tomarse determinadas decisiones clínicas como por ejemplo el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.

Estas herramientas pueden incorporar sistemas basados en reglas para alertar de una contraindicación en la prescripción de un medicamento o también redes neuronales profundas capaces de encontrar relaciones entre los sujetos que permitan otorgar un cierto riesgo de padecer una enfermedad o de sufrir complicaciones durante un tratamiento.

Como bien explican García-Gómez, Tortajada y Sáez en "Sistemas de ayuda a la decisión médica" [10], estas soluciones tienen como objetivo mejorar la atención médica individual de cada paciente, así como aumentar la eficiencia del sistema de salud, por ello, estos sistemas se basan en un marco de trabajo específico pero van aprendiendo y evolucionando dentro de él.

Se trata pues de sistemas que han de contar con una cierta tolerancia a la incertidumbre, han de ser específicos para un problema, se han de basar en conocimiento científico validado y los resultados han de ser fiables. Es por ello que el desarrollo de estos sistemas y su validación es tan complicado.

No por ello dejan de existir estudios que analizan la eficacia y eficiencia de estos sistemas, como el de Tao, Liyuan et al. [9], donde se integra un CDSS junto con el British Medical Journal Best Practice, concluye que las hospitalizaciones y los tiempos de diagnóstico eran inferiores si usaban el sistema.

Otros estudios como el de Taheri Moghadam, Sharare et al.[8] donde se intenta reducir los errores en la prescripción de medicamentos, también concluyen que la aplicación de estos sistemas tiene efectos positivos.

En ambos casos se hace hincapié en la necesidad de seguir realizando estudios sobre la aplicación de estos sistemas, como también remarca Araujo, Sabrina Magalhaes et al. en su revisión sistemática para los CDSS en casos de presión de úlceras [11].

De esta manera se hace aún más notable la importancia de empezar a utilizar estos sistemas, más aún cuando los avances en inteligencia artificial permiten desarrollar soluciones mucho más efectivas. Es aún más interesante y productiva la aplicación de estos CDSS en condiciones extremas, como países en vías de desarrollo o en zonas con una comunicación deficiente ya que estos pueden marcar la diferencia entre la vida o la muerte.

2.2 Enfermedades asociadas a vuelos espaciales

Salir de la atmósfera terrestre tiene sus consecuencias, por ello los vuelos espaciales llevan asociados una cantidad importante de enfermedades. Factores como la radiación, el aislamiento, el estrés, la dieta o la microgravedad son los causantes de alteraciones en el organismo como la pérdida de la masa ósea, la falta de sueño, la desregulación del sistema inmunológico, la atrofia muscular, mutaciones genéticas o incluso arritmias. Es por eso que este asunto es una gran preocupación para las agencias espaciales y explica así la importancia de la realización de estudios que intenten comprender los motivos exactos detrás de estas enfermedades y cómo se podrían prevenir o tratar los efectos asociados.

El estudio de gemelos de la NASA [12] demostró que después de un año de exposición a un entorno espacial real, la longitud de los telómeros, la regulación genética, la composición del microbioma, el peso corporal y el grosor de la retina, entre otros, diferían significativamente entre aquel hermano gemelo que se quedó en la Tierra y el que estuvo expuesto a las condiciones del espacio. Concluyendo así que estas condiciones extrañas para el ser humano, sí tienen un impacto importante a diferentes niveles, tanto genético como físico.



Figura 2.1: gemelos del estudio de la NASA extraído de nasa.gov

Rara vez se encuentran estudios realizados en seres humanos, no solo por la dificultad tanto técnica como económica en llevar a cabo este tipo de experimentos, sino también por la complejidad en el acceso a los que sí se han realizado.

Existen algunos artículos que tratan sobre modelos animales, como es el caso del estudio de Respress et al. [13], donde se demuestra una relación entre microgravedad y arritmia en ratones. En él se reportan niveles anormales de calcio intracelular, que juega un papel importante en la remodelación cardíaca.

Estudios relacionando microgravedad y radiación también en ratones como el de Mishra y Luderer [14], ponen de manifiesto el potencial peligro para la reproducción de mamíferos en estas condiciones ya que se concluyó que la microgravedad causaba anomalías en la fertilización y el desarrollo embrionario en múltiples especies.

También en esta dirección apunta el trabajo de Proshchina et al. [15], donde se estudia en diferentes vertebrados la exposición a viajes espaciales y el efecto que tiene en la reproducción y el desarrollo inicial de los animales. Se concluye que la microgravedad puede conducir a anomalías en el cerebro, desde pequeñas y reversibles hasta masivas. Además se detectó un atraso en el desarrollo de diferentes sistemas como el sensorial debido a estas condiciones.

Encontramos por otra parte estudios que se centran en encontrar tratamientos preventivos de las enfermedades que se puedan dar en estas condiciones espaciales. Este es el caso de Ikegame, Mika et al. [16], donde la ingestión de melatonina se encuentra como un fármaco potencial para prevenir la pérdida de masa ósea.

Sin embargo, existen otros trabajos que prefieren simular condiciones espaciales en la Tierra para poder trabajar con más datos de naturaleza humana. Es en este contexto donde se desarrolla la prueba HDBR o *head-down tilt bed rest*, donde los pacientes se colocan en una cama que se inclina hacia el suelo sobre su cabeza para simular condiciones de microgravedad.

En este sentido existe un experimento realizado por la ESA donde se somete a los sujetos a un HDBR durante 60 días y se aplican dos contramedidas como son el ejercicio y la dieta para tratar de reducir los efectos asociados de esta microgravedad simulada.

Kramer et al. [17] recogen parcialmente los resultados de este experimento ya que solo incluyen la contramedida de ejercicio, para realizar su propio estudio donde concluyen que esta contramedida fue efectiva para reducir la pérdida de masa corporal, así como para reducir parcialmente el reacondicionamiento cardiaco.

Tratando estos mismos datos de la ESA encontramos también el trabajo de Palacios et al. [18] donde se realiza el estudio incluyendo, ahora sí, la contramedida dietética. En el artículo hablan de cómo esta prueba de inclinación induce cierta inestabilidad en la repolarización del ECG, concluyendo que la exposición a la microgravedad potencia el índice de la dinámica de la repolarización periódica o *periodic repolarization dynamic* (PRD), básicamente un marcador que indica el riesgo de arritmia. Finalmente se concluye que una contramedida de ejercicio es parcialmente efectiva para reducir los cambios inducidos por microgravedad mientras que la dietética no llega a aportar diferencias significativas.

Queda expuesta la literatura científica actual relacionada con el tema que se ha abordado y se justifica así la necesidad de realizar el presente trabajo pues, como la práctica totalidad de los estudios analizados concluyen, es indispensable el desarrollo de más proyectos que aborden el estudio de los efectos de las condiciones espaciales.

CAPÍTULO 3

Fundamentos médicos

3.1 Microgravedad

La microgravedad es uno de los factores que más efectos tiene sobre el cuerpo humano en el espacio. El concepto de microgravedad o entorno micro-g hace referencia a la situación en el que las fuerzas G son muy pequeñas. Esta fuerza G mide la aceleración, concretamente la que se produce por la gravedad, en nuestro caso de la Tierra, sobre un objeto [19]. Esta fuerza viene descrita por la ley universal de gravitación de Newton:

$$F = G * M_1 * m_2 / (r^2) \quad (3.1)$$

En ella F es la magnitud de la fuerza, G es la constante de gravitación universal. M_1 y m_2 son las dos masas que se describen y r es el radio entre los centros gravitacionales [20].

El cuerpo humano está acostumbrado a una aceleración estándar de 1 G, que equivale aproximadamente a 9.8 metros por segundo al cuadrado. En un ambiente sin gravedad alguna, la fuerza G sería de 0, casi como el que podemos encontrar en un cuerpo en caída libre o una nave orbitando la Tierra. La microgravedad se estima entonces como 10^{-6} G para propósitos científicos.

Si bien el cuerpo humano posee mecanismos para adaptarse a los cambios de gravedad, estos estados relativamente poco frecuentes producen algunos cambios fisiológicos. Sin embargo la microgravedad no es una condición completamente extraña para el cuerpo, lo que permite permanecer en este estado durante un largo periodo de tiempo.

3.2 HDBR

El experimento de HDBR o *head-down tilt bed rest* (a veces HDTBR) es un prueba ampliamente utilizada para simular las condiciones de microgravedad de viajes espaciales de larga duración. Esta prueba consiste en el tumbado de un paciente sobre una camilla que está inclinada una serie de grados, encontrándose el paciente boca arriba con la cabeza en la parte más cercana al suelo. Habitualmente esta inclinación es de -6° , aunque también se han realizado experimentos con inclinaciones de -12° [21].

En este estado, se pueden realizar todas las actividades diarias y al mismo tiempo medir las constantes que se deseen, por lo que se trata de un análogo adecuado de las condiciones espaciales.



Figura 3.1: prueba de inclinación de -6° , extraído de la ESA ¹

¹www.esa.int

CAPÍTULO 4

Materiales

4.1 Datos

Los datos utilizados para este proyecto provienen de un estudio realizado por la Agencia Espacial Europea o ESA (*European Space Agency*). En este experimento se sometió a una serie de voluntarios hombres a una inclinación de 6° durante 60 días, mientras se les monitoreaban sus constantes, en dos instalaciones diferentes: el Instituto de Medicina Aeroespacial del Centro Aeroespacial Alemán-DLR en Colonia (Alemania) y el Instituto de Medicina y Fisiología Espaciales-MEDES en Toulouse (Francia).

La base de datos cuenta con 42 sujetos, 22 provenientes del centro DLR con una edad media de 29 años, 181 centímetros de altura y 77 kilos de peso; y 20 del centro MEDES con 34 años de media 176 centímetros de altura y 73 kilos de peso.

Los sujetos se dividieron en tres grupos, uno que solamente sería sometido a la inclinación y otros dos a los que se les añadiría una contramedida para observar posteriormente si era efectiva en reducir los efectos de la prueba.

Dentro de cada centro se seleccionó de manera aleatoria a aquellos sujetos que formarían parte del grupo de control y aquellos que se verían sometidos a la contramedida. En el centro DLR se llevó a cabo la contramedida de ejercicio a base de saltos y en el centro MEDES se llevó a cabo la contramedida a base de una dieta especial. De esta manera se forman los grupos CONTROL, DIET y JUMP [18].

La base de datos no está disponible públicamente porque pertenece a la Agencia Espacial Europea, para cualquier acceso adicional, será necesario referirse a dicha institución.

Los datos con los que trabajamos consistían en un total de 42 observaciones, con 71 variables para cada muestra. Excepto por el nombre de la muestra, la instalación a la que pertenece la muestra y el grupo de contramedidas, las variables resumidas en la tabla 4.1 son señales biomédicas que se midieron para cada paciente en varios momentos del experimento.

El estudio se dividió en tres fases como se puede observar en la figura 4.1. La primera fase corresponde a un período de 15 días previo a cualquier inclinación, la fase "PRE", donde los sujetos se fueron acostumbrando a las instalaciones y al entorno donde deberían habitar los próximos días. Una segunda fase intermedia de 60 días, de HDT1 a HDT60, donde los sujetos fueron colocados en una inclinación de seis grados para cada actividad que realizaran durante el día. Finalmente un período de recuperación de 15 días, la fase "POST", donde los voluntarios no fueron sometidos a ninguna inclinación y se mantenían en condiciones de normalidad.

Dos TTT (*tilt-table test*) fueron realizados, el primero 2 días antes del inicio del HDBR (BCD-2) y el otro nada más acabar esta fase (R+0). En cada TTT el paciente se sometía a una inclinación de 80° con la cabeza hacia arriba durante 15 minutos, con la finalidad de comprobar el correcto funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Cada test consta de tres partes, una previa a la inclinación (*baseline*), una a los cinco minutos de empezar (*onset*) y otra en los 5 minutos últimos (*end*).



Figura 4.1: fases del HDBR extraído de Palacios et al. [18]

Variable	Descripción	Rango	Unidades
name	Nombre de la muestra	A hasta J2	-
facility	Instalación donde se llevó a cabo el experimento HDBR	DLR - MEDES	-
group	Grupo de contramedida al que pertenece el sujeto	CTRL - JUMP - DIET	-
tilt_duration	Duración del sujeto en la prueba TTT	[77, 2335]	segundos
PRD_baseline	Índice de la dinámica de repolarización periódica (Periodic Repolarization Dynamics) para la fase baseline	[0.4014, 3.0935]	grados
PRD_onset	Índice de la dinámica de repolarización periódica (Periodic Repolarization Dynamics) para la fase onset	[0.3506, 5.1372]	grados
PRD_end	Índice de la dinámica de repolarización periódica (Periodic Repolarization Dynamics) para la fase end	[0.4177, 5.1372]	grados
LFn_baseline	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda baja para la fase baseline	[0.3926, 0.9258]	unidades normalizadas
LFn_onset	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda baja para la fase onset	[0.6053, 0.9732]	unidades normalizadas
LFn_end	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda baja para la fase end	[0.5167, 0.9670]	unidades normalizadas
HFfn_baseline	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda alta para la fase baseline	[0.0742, 0.6074]	unidades normalizadas
HFfn_onset	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda alta para la fase onset	[0.0268, 0.3947]	unidades normalizadas
HFfn_end	Potencia normalizada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Hz) en la banda alta para la fase onset	[0.0330, 0.4833]	unidades normalizadas
LF_HF_baseline	Ratio entre LFn y HFfn en la fase baseline	[0.6866, 13.2756]	-
LF_HF_onset	Ratio entre LFn y HFfn en la fase onset	[1.5335, 36.3776]	-
LF_HF_end	Ratio entre LFn y HFfn en la fase end	[1.0689, 29.2874]	-
HR	Ritmo cardiaco	[40.40665, 90.62955]	latidos por minuto
HRmed_HX	Mediana del ritmo cardiaco por hora (de 1 hasta 7) en cada uno de los momentos	-	latidos por minuto
IAA	Índice de alternancias media, cuantifica el nivel medio de las alternancias de la onda T	[0.04, 1.11]	micro voltios
IAAn	IAA normalizado	[0.00016, 0.003]	unidades normalizadas
VPB	Número de latidos ventriculares prematuros	[0, 42]	número de latidos

Tabla 4.1: descripción y rango para cada variable presente en la base de datos

Estos momentos cuando se realizaron las pruebas TTT corresponden al momento en el que se midieron algunas de las señales que se utilizarán en el trabajo. Con el objetivo en mente de analizar el efecto de la microgravedad en las señales biomédicas y teniendo en cuenta la función del HDBR, contamos con un conjunto de valores idóneos para nuestros objetivos. Contamos con una fase PRE correspondiente a las condiciones normales en la Tierra, ya que los sujetos no habían sido sometidos a ninguna prueba todavía. Así mismo contamos también con una fase POST que corresponde entonces a los valores que las señales deberían tener una vez pasados 60 días en condiciones de microgravedad.

Los datos originales nos fueron entregados en un archivo de Excel, donde los datos de cada variable se encontraban en una página diferente. Para que los datos fueran más accesibles y fáciles de leer con el software R, todas las páginas se comprimieron en una sola. De esa manera, con una sola llamada, todos los datos se almacenan en una sola variable.

En el caso del presente trabajo se utilizaron inicialmente todas las variables numéricas contenidas en la base de datos pues todas resultaban de interés para el desarrollo del proyecto y merecían ser analizadas. Posteriormente se decidió prescindir de algunas de ellas pues ofrecían información repetida.

En cuanto a las variables de las que se dispone, tenemos el tiempo que los sujetos permanecieron en el TTT, *tilt duration*, de donde obtuvimos a posteriori el concepto de síncope. Cuando un sujeto ha estado menos de 900 segundos en esta inclinación se considera que sufrió un mareo. De esta información se crea una nueva variable categórica de la que no se disponía originalmente que indica si el sujeto ha padecido o no el síncope.

El índice de las dinámicas de repolarización periódica o *periodic repolarization dynamics* (PRD) es un índice que mide las oscilaciones de baja frecuencia del vector de la onda T correspondiente a un ECG. Este no se limita a un a un intervalo específico de tiempo, sino que integra toda la información del vector T, permitiendo una caracterización más robusta de la repolarización y llegar así a servir como marcador para anticipar inestabilidades eléctricas. [18]

Para el cómputo del PRD se utiliza una variante del *Continuous Wavelet Transform* llamada *Phase-Rectified Signal Averaging* basada en Bauer et al. [22] y siguiendo los pasos de Rizas et al. [23] ya que presenta un menor coste computacional.

Junto con el PRD también se mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca o HRV (*Heart Rate Variability*), de donde se extrae la banda de frecuencia baja o *low-frequency* LF y la banda de frecuencia alta *high-frequency* HF, ambas normalizadas. Así mismo también se obtiene la ratio entre LF y HF.

Disponemos también de la frecuencia cardíaca mediana, así como la frecuencia cardíaca durante cada una de las 7 horas en las diferentes fases donde se midió. Contamos también con un índice de la alternancia media de la onda T, IAA, así como su valor normalizado.

Por último, tenemos acceso al número de latidos ventriculares prematuros, de los que también se ha creado otra variable categórica que mide si se ha padecido o no algún latido prematuro.

Según el momento en que se midieron las señales biomédicas, existen diferentes prefijos en las variables que indican el momento. Para las mediciones realizadas antes de la inclinación de 60 días, se anota el prefijo "PRE" y "POST" para aquellas mediciones tomadas después. También hay algunas medidas que se han realizado durante la propia fase de inclinación HDBR, estas son las que tienen un "HDT21" o "HDT57" como prefijo, indicando que los valores se tomaron en el día 21 o 57 de la fase. De la misma manera

se etiquetan los diferentes valores de las pruebas TTT, con un prefijo *baseline*, *onset* o *end* dependiendo del momento al que corresponda, como ya se ha explicado anteriormente.

Un problema importante que presenta esta base de datos es la presencia de varios valores entre los sujetos de los que no se dispone información, es decir, valores perdidos. Este hecho complica la tarea de realizar algunos cálculos y reduce de manera significativa la cantidad de datos útiles para algunos experimentos, lo que podría perjudicar la fiabilidad de los resultados.

En las siguientes páginas se ha realizado una comparación entre diferentes agrupaciones de datos. Estas pruebas se realizaron para comprobar que no existían diferencias entre los datos debidas a los distintos procesos de adquisición (diferentes centros y diferentes contramedidas) que luego pudieran llevar a conclusiones erróneas. Para evaluar completamente esto, hicimos tres contrastes entre hipótesis: por momento (valores PRE, HDT21, HDT57 o POST), donde se esperaba algún tipo de diferencias, es decir que algún momento perteneciera a una población distinta; instalaciones (DLR o MEDES) y contramedida (CONTROL-DIET-JUMP), donde ni la variable de instalaciones ni la de contramedida debería presentar diferencias, es decir que la hipótesis de que las agrupaciones pertenecen a poblaciones distintas es falsa. Esto es debido a que aunque la contramedida de salto sí resultó efectiva para reducir el PRD como se demostró en Palacios et al. [18], el objetivo es analizar las variables del mismo momento en el tiempo. Además, se realizó un análisis por enfermedad, latidos prematuros o síncope, para tratar de observar si existía una correlación directa entre ellas y alguna variable.

Estas pruebas se hicieron mediante los test de kruskal-wallis y mann-whitney para ver si los grupos formados pertenecían o no a la misma población. En caso de que el valor de p sea inferior a 0.05, se considera que hay suficiente evidencia para decir que los grupos pertenecen a poblaciones distintas. Si el valor es mayor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula de independencia.

A lo largo del trabajo no se muestran todas las tablas que se han obtenido pues no todas resultan relevantes, por ello se adjuntan al anexo aquellas tablas o figuras asociadas a los experimentos que no resultaron significativos.

Si se requiere más información sobre los datos, nos remitimos al estudio de Palacios et al. [18] o al de Kramer et al. [17] donde se tuvieron en cuenta solamente los datos DLR.

4.2 Herramientas

La herramienta utilizada para realizar todos los cálculos, el análisis estadístico, la creación de agrupaciones y el análisis de los mismos fue R.

R es una herramienta de software y un lenguaje de programación gratuitos utilizado por investigadores y estudiantes, así como por mineros de datos para realizar cálculos estadísticos. R se ofrece a través de varias interfaces de usuario de terceros como RStudio, una interfaz mucho más fácil de usar que el software oficial de R que es un paquete GNU.



Figura 4.2: logo de R extraído de Wikipedia



Figura 4.3: logo de RStudio extraído de Wikipedia

Para realizar un seguimiento y la reproducibilidad del trabajo, todo el código necesario se ha implementado en archivos de R Markdown (.Rmd).

4.2.1. Paquetes

Para desarrollar todo el código los siguientes paquetes de R fueron necesarios: plotly, factoextra, FactoMineR, RColorBrewer, kableExtra, dplyr, stringr, readxl, pheatmap, ggfortify y ggplot2.

CAPÍTULO 5

Métodos

5.1 Pruebas estadísticas

5.1.1. Test de Mann-Whitney

Para evaluar si diferentes muestras independientes pertenecen a la misma distribución, es habitual utilizar la prueba de Mann-Whitney.

Propuesta en 1945 por Frank Wilcoxon y extendida posteriormente por Heryn B. Mann y D. R. Whitney en 1947. Esta prueba, también conocida como *Wilcoxon rank sum test*, tiene el objetivo de demostrar si dados dos grupos de datos y una única variable sin una distribución específica, ambos grupos pertenecen o no a la misma población. Nos referimos a esta prueba como la versión no paramétrica de la prueba t de Student, donde la distribución si debe asumirse normal [24].

Para realizar la prueba el planteamiento es el siguiente: en primer lugar las observaciones son independientes; en segundo lugar las variables han de ser ordinales o continuas; bajo la hipótesis nula, los dos grupos pertenecen a la misma distribución $P(X > Y) = P(Y > X)$ y finalmente bajo la hipótesis alternativa los valores de una de las muestras suelen ser más grandes que los de la otra muestra $P(X > Y) + 0.5P(X = Y) > 0.5$.

Esta prueba se incluye en R bajo la función `wilcox.test(x,y,paired=TRUE)`, donde `x` e `y` son vectores de igual longitud.

5.1.2. Test de Kruskal-Wallis

La prueba de Kruskal-Wallis es una extensión de la prueba de Mann-Whitney utilizada para tres o más grupos. Al tratarse de una prueba no paramétrica no asume la normalidad de los datos, pero asume bajo la hipótesis nula, que los datos provienen de la misma distribución [25]. Es una forma generalizada de la prueba de Mann-Whitney y la versión no paramétrica del *one-way* ANOVA, donde la variable a estudiar sí debe seguir una distribución normal.

El estadístico de la prueba viene dado por la siguiente ecuación:

$$H = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2} \quad (5.1)$$

donde N es el número total de observaciones, g es el número de grupos, n_i es el número de observaciones del grupo i , r_{ij} es el rango entre todas las observaciones de la observación j del grupo i . \bar{r}_i es la media de todas las observaciones del grupo i . \bar{r} es la media de todas las \bar{r}_{ij} .

Comparando el valor de H con un valor crítico obtenido de un software o tabla de significancias de valores alfa, se puede aceptar o no la hipótesis nula.

5.1.3. Test exacto de Fisher

La prueba exacta de Fisher se utiliza para analizar tablas de contingencia y dilucidar cualquier posible relación entre las clasificaciones. En estas tablas los datos se clasifican de acuerdo con dos condiciones, por ejemplo, A y B. Se anotan cuántas muestras cumplen la condición A y B (a), cuántas cumplen la A pero no la B (b), cuántas no cumplen A pero sí B (c) y finalmente cuántas muestras no cumplen ninguna de las condiciones (d). Donde n es el número total de muestras, eso es $a+b+c+d$ [26].

	B	\bar{B}
A	a	b
\bar{A}	c	d

$$p = \frac{\binom{a+b}{a} \binom{c+d}{c}}{\binom{n}{a+c}} = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{a!b!c!d!n!} \quad (5.2)$$

En R, la prueba se puede usar usando la función `fisher.test(x, alternative="less")`. Una vez llamada, el valor p es accesible, indicando cuanto mayor es, más evidencia hay para rechazar la hipótesis nula de independencia.

5.2 Algoritmos informáticos

5.2.1. Clustering

Los métodos de *clustering* o agrupación tratan de agrupar las muestras proporcionadas a través de exclusivamente la naturaleza de sus características. Se trataría pues de aprendizaje no supervisado porque no se ofrece al algoritmo una etiqueta de clase para hacer las agrupaciones [27] [28]. Si se diera el caso donde las muestras estuvieran etiquetadas, hablaríamos entonces de algoritmos de clasificación supervisados.

Existen dos técnicas para realizar estas agrupaciones basándonos en distancias, el agrupamiento jerárquico, que puede ser aglomerativo o divisivo y el agrupamiento no jerárquico donde el número de grupos se determina de antemano, como k-medias. También existen otros tipos de métodos de *clustering* basados en densidad y en distribuciones.

Agrupaciones Jerárquicas

El agrupamiento jerárquico aglomerativo o *Hierarchical Agglomerative Clustering* (HAC) es aquel donde las muestras empiezan formando grupos individuales y luego comienzan a unirse a otras muestras para formar grupos más grandes. Por otra parte, el agrupamiento jerárquico divisivo parte de un único grupo que se va dividiendo y formando a partir de él el resto de las agrupaciones.

Para la agrupación aglomerativa, la complejidad del tiempo es $\mathcal{O}(n^3)$, mientras que la memoria requiere $\mathcal{O}(n^2)$. Existen algunos enfoques mejores para casos específicos donde la complejidad del tiempo es $\mathcal{O}(n^2)$, pero lo importante es señalar que se trata de algoritmos complejos que para un conjunto de datos grande pueden tardar un tiempo importante en calcularse.

Los resultados de la agrupación jerárquica se presentan en un dendograma con varios niveles que indican las posibles divisiones de agrupaciones.

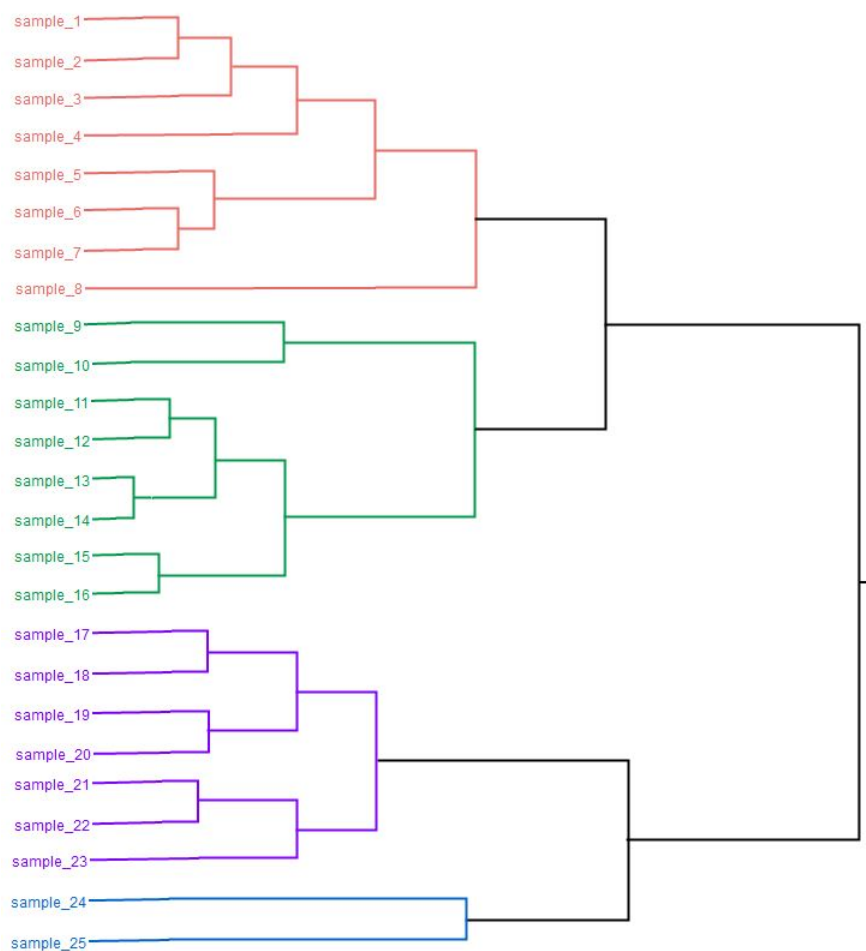


Figura 5.1: ejemplo de dendograma con 4 grupos

El primer paso para comenzar a unir muestras en grupos es una métrica de distancia entre muestras. Existen distintas maneras de calcular la distancia entre objetos, de esta manera surgen diferentes algoritmos de distancias como la euclídea, la euclídea cuadrada, la de Manhattan, la distancia máxima, la de Mahalanobis o similitud coseno. Para nuestro caso se ha trabajado con la distancia euclídea:

$$\sqrt{\sum_i (a_i - b_i)^2} \quad (5.3)$$

La distancia entre muestras se puede calcular con el software R mediante el comando `dist(df, method='euclidean')`.

Dependiendo pues del número de agrupaciones que queramos, se cortará el árbol por un lugar u otro y se irán juntando los diferentes subgrupos. A la hora de unir dos grupos, también se necesita una métrica que defina la distancia entre ellos. En nuestro caso, esa fue la distancia Ward 2D.

El enfoque de varianza mínima de Ward intenta encontrar agrupaciones esféricas, basándose en la fluctuación de la varianza de la agrupación. Por lo tanto, dos grupos se fusionan cuando el aumento de la varianza conjunta entre ellos sobre los grupos restantes es el mínimo de todas las combinaciones posibles.

Este proceso se puede especificar en R como `hclust(dist(df), method="ward.D2")`. Donde `dist(df)` es la distancia euclídea entre muestras y `method="ward.D2"` indica el algoritmo de unión de grupos. Es relevante señalar que también existe un método "ward.D" pero en "ward.D2" las diferencias son cuadradas.

Esto significa que usar la expresión `hclust(dist(df), method="ward.D2")` es equivalente a usar `hclust(dist(df)^2, method="ward.D")`.

Una vez se tuvo el dendograma con las muestras, se decidió dividirlo de dos maneras distintas. Se realizó una división general con solo dos grupos y otra más específica con cinco. Una vez separadas las muestras, el análisis de los *clusters* se mediante las dos pruebas estadísticas mencionadas anteriormente. Para comparar las similitudes y las diferencias de las agrupaciones se calculó mediante un test de kruskal-wallis. Mientras que para el análisis de condiciones como latidos prematuros o síncope, se decidió realizar tablas de contingencia con el número de casos en cada grupo y analizar si las diferencias eran estadísticamente significativa mediante un test de Fisher.

Agrupaciones No Jerárquicas

Los algoritmos de agrupación no jerárquica como k-medias pretenden dividir un conjunto de n muestras en k grupos previamente indicados. Cada muestra se clasificará en el grupo que tenga un valor medio más cercano. Aunque se trata de un problema *NP-hard*, encontramos heurísticas que convergen de manera rápida en un mínimo local.

En el algoritmo se parte de k centros generados aleatoriamente, se asocian las muestras al centroide más cercano y se recalcula el centroide para cada nuevo grupo. Se repetirán estos dos últimos pasos hasta conseguir la convergencia.

Dado que la generación de los centroides iniciales es aleatoria, es un algoritmo no determinista donde no hay garantías de encontrar el óptimo global. Si proporcionamos el espacio d y el número de grupos a obtener k , la complejidad computacional es de $\mathcal{O}(n^{d \cdot k + 1} \log(n))$, donde n es el número total de muestras por agrupar.

Si bien este tipo de algoritmos no se ha utilizado en el proyecto, es interesante tenerlo en cuenta para futuros trabajos, donde se sepa a priori el número de grupos en los que dividir los datos.

5.3 Tratamiento de los datos

Una vez realizado el análisis de la base de datos, se procedió con la elaboración de los experimentos de agrupaciones. El enfoque que seguimos fue separar por casa sujeto los valores PRE de POST, es decir, crear dos muestras de cada sujeto. De esa forma para el sujeto A, por ejemplo, tendríamos la muestra PRE_A, con sus valores PRE, y la muestra POST_A con los valores POST.

Esto se hizo para verificar si los valores PRE y POST de la misma muestra caían en los mismos grupos y, por lo tanto, existía alguna correlación entre los valores, o si las muestras caen en dos agrupaciones diferentes. Esperando en este caso separar la mayoría de las muestras en grupos PRE o POST puros.

Para la fase de agrupación, se estandarizaron los valores de las variables y se seleccionaron como variables predictoras aquellas que eran numéricas, eso es PRD, LFn, HFn, IAA, HR y HRmed por hora. Los latidos prematuros y los síncope fueron utilizados como posibles variables a predecir, pero no a utilizar en el proceso de agrupación. De descartó el ratio entre LF y HF pues ya estaba representado con las otras dos variables.

CAPÍTULO 6

Resultados

6.1 Análisis de los datos

6.1.1. Comparativa entre los valores PRE y POST

En esta sección se decidió comparar los valores de las señales en PRE con los valores en POST. Es decir, los valores antes y después de la prueba de inclinación.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en LFn, Hfn y la relación entre LFn y HFn para el momento *baseline*, como se puede ver en las tablas 6.1, 6.2 y 6.3. Como estas tres variables están correlacionadas, en cuanto una de ellas presente alguna diferencia, esperamos que aparezcan las otras.

	TOTAL (84)	PRE (42)	POST (42)	p valor
Baseline	0.72 ± 0.14	0.67 ± 0.15	0.77 ± 0.12	6e-03
Onset	0.87 ± 0.07	0.86 ± 0.08	0.87 ± 0.06	7e-01
End	0.86 ± 0.09	0.86 ± 0.09	0.86 ± 0.08	7e-01

Tabla 6.1: media y desviación estándar para LFn (u.n.) agrupando por momento (PRE o POST).
Rojo: p <0.05

	TOTAL (84)	PRE (42)	POST (42)	p valor
Baseline	0.28 ± 0.14	0.33 ± 0.15	0.23 ± 0.12	6e-03
Onset	0.13 ± 0.07	0.14 ± 0.08	0.13 ± 0.06	7e-01
End	0.14 ± 0.09	0.14 ± 0.09	0.14 ± 0.08	7e-01

Tabla 6.2: media y desviación estándar para HFn (u.n.) agrupando por momento (PRE o POST).
Rojo: p <0.05

	TOTAL (84)	PRE (42)	POST (42)	p valor
Baseline	3.79 ± 2.67	3.07 ± 2.30	4.58 ± 2.85	7e-03
Onset	8.88 ± 6.04	9.30 ± 6.73	8.44 ± 5.30	7e-01
End	8.58 ± 5.26	8.43 ± 5.26	8.72 ± 5.31	7e-01

Tabla 6.3: media y desviación estándar para LF_HF agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$

La otra variable que presenta diferencias estadísticamente significativas es el ritmo cardiaco y el ritmo cardiaco por horas, como se ve en la tabla A.1.

Si se representan estos valores gráficamente, como en la figura 6.1, se ve que el ritmo cardiaco para el grupo POST es bastante superior para todas las horas. Este es el grupo que es independiente al resto. Sin embargo, también se puede observar cómo el ritmo cardiaco del grupo POST va descendiendo conforme avanzan las horas y va volviendo poco a poco a valores más cercanos al resto de los grupos.

Esto nos está indicando que la frecuencia cardíaca aumenta considerablemente al volver a las condiciones normales después de haber estado en condiciones de microgravedad, aunque esta diferencia sea solamente temporal.

Al tratarse LFn y HFn de bandas de baja y alta frecuencia para la variabilidad de la frecuencia cardiaca, es posible que esta sea la razón de la diferencia que presentan en *baseline* entre PRE y POST.

	TOTAL (168)	PRE (42)	HDT21 (42)	HDT57 (42)	POST (42)	p valor
HR	61.77 ± 10.17	57.42 ± 7.39	57.45 ± 7.65	59.09 ± 7.54	72.99 ± 8.74	4e-10
HRmed_H1	67.24 ± 14.02	59.86 ± 9.48	59.86 ± 9.33	64.32 ± 9.62	84.91 ± 9.76	5e-09
HRmed_H2	61.86 ± 11.73	55.80 ± 7.18	56.00 ± 6.85	58.29 ± 7.91	77.05 ± 8.79	7e-09
HRmed_H3	60.74 ± 11.06	54.99 ± 7.64	54.59 ± 7.25	58.18 ± 6.88	74.66 ± 7.84	3e-09
HRmed_H4	59.12 ± 9.71	54.64 ± 7.39	53.83 ± 5.83	57.07 ± 6.54	70.59 ± 7.93	5e-08
HRmed_H5	59.42 ± 9.41	55.04 ± 8.74	53.81 ± 6.35	58.68 ± 6.58	69.26 ± 7.02	2e-07
HRmed_H6	58.22 ± 9.04	53.53 ± 7.73	54.07 ± 7.08	56.78 ± 7.41	67.57 ± 6.12	5e-07
HRmed_H7	59.11 ± 8.66	56.56 ± 6.73	55.11 ± 7.61	57.05 ± 7.95	66.68 ± 7.03	3e-05

Tabla 6.4: media y desviación estándar para HR (latidos/minuto) agrupando por momento (PRE o POST). Rojo: $p < 0.05$

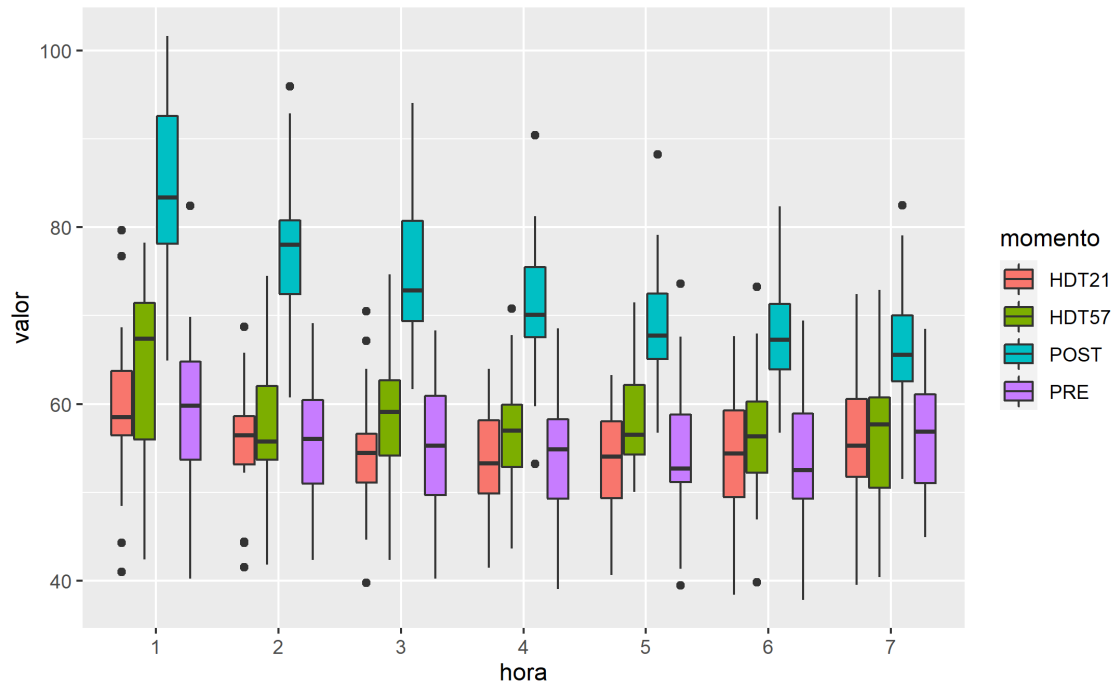


Figura 6.1: ritmo cardiaco (latidos/minuto) por hora, agrupando por momento (PRE, HDT21, HDT57 o POST)

6.1.2. Comparativa entre los grupos DLR y MEDES

En esta sección se agruparon los sujetos según el centro en el que realizaron la prueba. Para las diferentes instalaciones, DLR y MEDES, existe un solo valor que presenta una diferencia estadística, la frecuencia cardíaca de la primera hora de la fase PRE. Esto puede ser causado por un valor atípico, es decir un *outlier*, o simplemente porque los sujetos estaban un poco nerviosos cuando comenzaron el experimento por primera vez; ya que después de ese caso no se encontraron más diferencias para la frecuencia cardíaca.

Puede verse gráficamente en las figuras del anexo [A.1](#), [A.2](#), [A.3](#) y [A.4](#). Los valores p detallados para la prueba de kruskal-wallis se pueden encontrar en la tabla [A.1](#).

Como todos los valores son bastante similares y la diferencia solamente se encuentra presente durante la primera hora de la fase PRE, no creemos que exista una diferencia suficientemente relevante entre los datos de los dos centros y probablemente sea solo una coincidencia o un valor atípico.

En este apartado no se tiene en cuenta la contramedida, pues en ambos centros contaban con grupo de control. A pesar de las diferencias estadísticas de los sujetos entre ambos centros como es la edad, altura o peso, no hay suficiente evidencia para concluir que son diferentes. Es por esto que, cualquier diferencia que se encuentre a raíz de otras agrupaciones no se verá sesgada por el centro al que pertenecían los sujetos.

6.1.3. Comparativa entre los grupos CONTROL, JUMP y DIET

En este apartado se agruparon las muestras según la contramedida a la que fueron sometidos. Es importante señalar que al comparar estas contramedidas no se ha pretendido evaluar de ninguna manera la eficacia de estas, pues se está comparando por variable y no el efecto que tiene entre los valores PRE y los valores POST.

Si se hubiera querido hacer así, se debería haber hecho una comparación entre los valores PRE y POST para PRD, al igual que Palacios et al. [18], donde se demostró que la contramedida de salto fue parcialmente efectiva para reducir el PRD como ya se ha comentado en anterioridad.

Como se puede ver en la tabla 6.5, solo el índice de repolarización en la fase PRE presenta algunas diferencias. Para el caso *baseline*, el valor de p no es tan bajo y está bastante cerca de 0.05 y el caso *onset* de la contramedida de la dieta presenta una gran desviación estándar. Lo que queremos decir con esto es que esos valores no pueden considerarse constitutivos de rechazo de los datos, porque son casos muy concretos que pueden darse por valores atípicos. Al igual que en la sección anterior, los valores de PRE_baseline parecen presentar algún tipo de diferencia, pero nuevamente creemos que se puede descartar, ya que se da solo en el primer momento del experimento y algunos valores pueden verse alterados por esa razón.

	TOTAL (42)	CTRL (21)	JUMP (11)	DIET (10)	p valor
PRE_PRD_baseline	1.01 ± 0.55	0.99 ± 0.58	0.81 ± 0.43	1.30 ± 0.56	4e-02
PRE_PRD_onset	1.59 ± 1.04	1.63 ± 0.92	0.90 ± 0.46	2.20 ± 1.32	9e-03
PRE_PRD_end	1.53 ± 1.13	1.48 ± 0.95	0.94 ± 0.45	2.21 ± 1.56	8e-02
POST_PRD_baseline	1.06 ± 0.43	1.11 ± 0.44	0.95 ± 0.43	1.10 ± 0.43	4e-01
POST_PRD_onset	1.53 ± 0.73	1.70 ± 0.72	1.28 ± 0.52	1.45 ± 0.92	2e-01
POST_PRD_end	1.17 ± 0.47	1.25 ± 0.53	1.01 ± 0.38	1.17 ± 0.45	6e-01

Tabla 6.5: media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando por contramedida (CONTROL, JUMP o DIET) Rojo: p <0.05

6.1.4. Comparativa entre sufrir o no un síncope

Consideramos que un paciente había sufrido un síncope si abandonaba la inclinación antes de los 900 segundos por sufrir algún mareo, de esta manera y con la variable categórica que nos indicaba si un paciente había sufrido un síncope o no, se decidió agrupar a los sujetos según si habían sufrido esta condición.

Como se ha comentado, el tiempo de duración se medía en las pruebas TTT, donde una se realizó en el momento PRE y otra en POST. Es por eso que se puede sufrir un síncope en PRE o en POST.

En caso de sufrir algún síncope en la fase PRE, es decir al iniciar el experimento, solo se ha encontrado una diferencia significativa para el *onset* POST_PRD como se ve en A.2. Sin embargo, como este es el único caso, creemos que se debe a algún valor especial debido a la alta desviación estándar para el caso de "NO_SINCOPE" en comparación con

los otros valores de PRD en POST. Además, el valor de p no es demasiado bajo, lo que refuerza aún más la idea de que se pueda tratar de un valor atípico.

Sin embargo, para los síncope detectados en la fase POST, se registraron algunos valores interesantes como se ve en la tabla A.3. Durante algunas horas en PRE y HDT21 se encontró alguna diferencia significativa para la hora cinco, pero como solo se encuentra en una hora específica, no podemos decir que esto pruebe una relación adicional entre la frecuencia cardíaca en PRE y HDT21 y el sufrimiento de un síncope en POST.

Para las últimas horas de la fase POST, se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa entre quienes padecían síncope o no. Esta diferencia era esperable pues aquel grupo que había sufrido un mareo en POST debería presentar alguna diferencia en esta misma fase. Esta frecuencia cardíaca más alta para el grupo del síncope, podría ser la razón que explique su mareo en el TTT. Este hecho valida el proceso y nos da una visión en profundidad de la causa o las consecuencias de ese mareo.

También es muy importante señalar que los valores p para las pruebas de kruskal wallis en la tabla A.3 están mucho más cerca de 0.05 que otras comparaciones previas como en A.1. Este hecho se puede constatar visualmente en las figuras 6.2, A.5, A.6 y 6.3, donde el grupo de síncope se mantiene siempre por encima, aunque no llegue a ser estadísticamente significativo para todas las horas registradas.

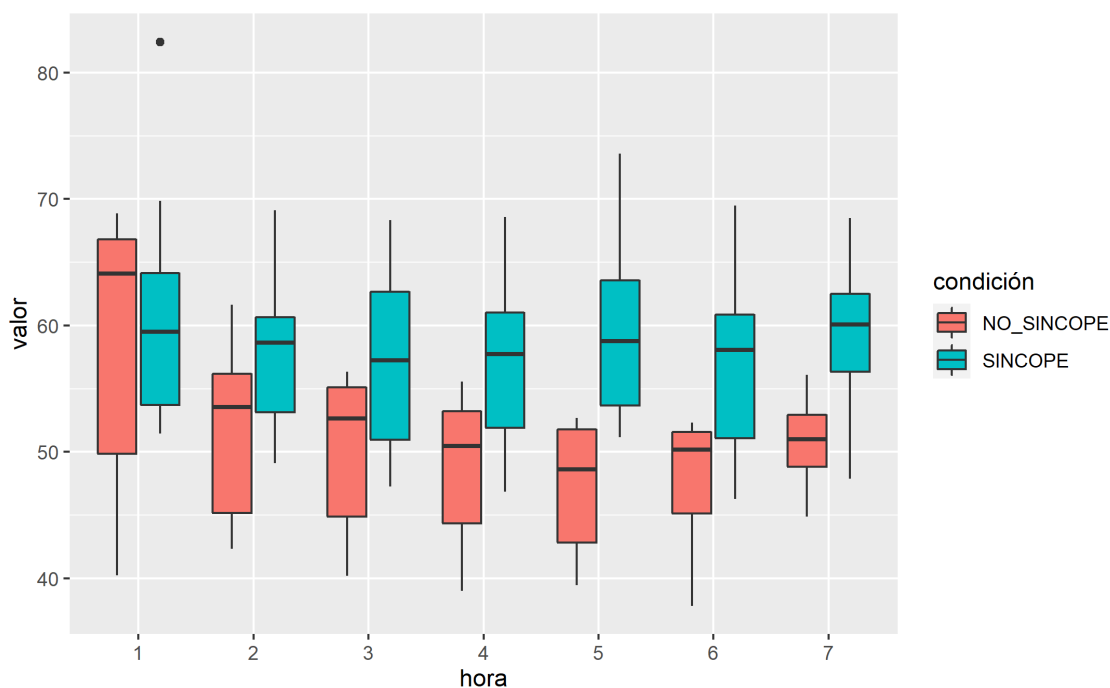


Figura 6.2: ritmo cardíaco (latidos/minuto) por hora en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST

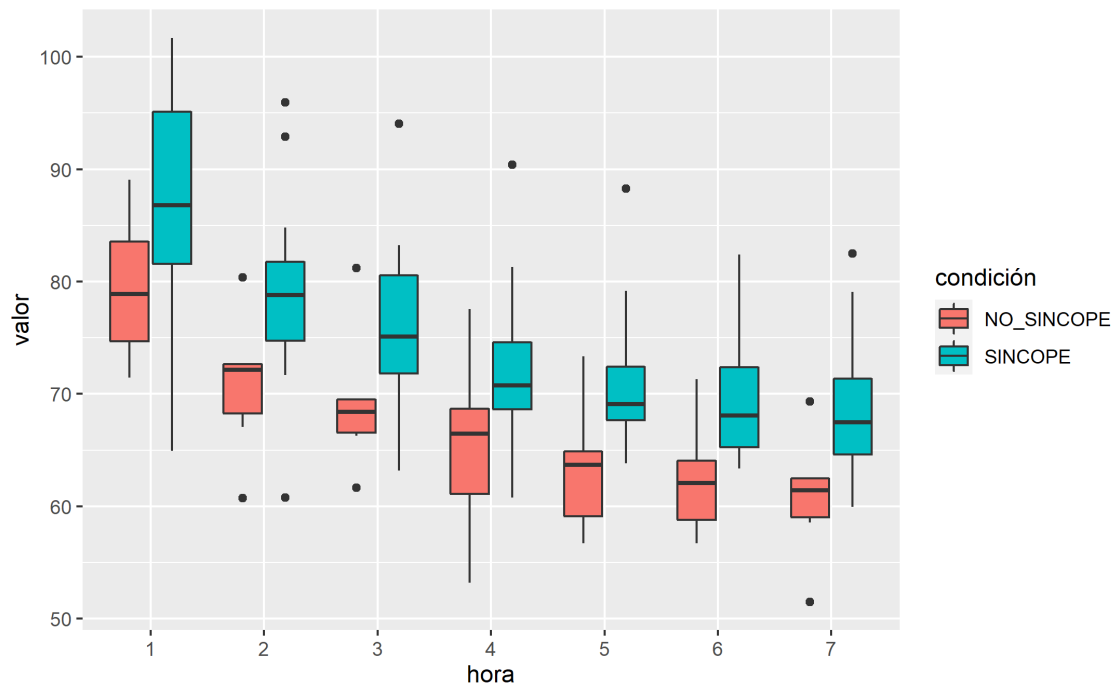


Figura 6.3: ritmo cardiaco (latidos/minuto) por hora en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST

Aunque esta relación no ha sido probada de manera extendida por la prueba de kruskal-wallis, sí que se puede afirmar que aquellos que sufrieron un síncope en la fase POST, es decir, nada más acabar el experimento, ya tenían un mayor ritmo cardíaco incluso en la fase PRE, antes de empezar la inclinación de 60 días. Es sin duda una relación merecedora de estudio pues tiene todo el sentido del mundo que aquellos sujetos que tengan tendencia a marearse con mayor facilidad tengan un ritmo cardíaco superior al resto de sujetos.

Para corroborar si este hecho es casuístico o no se requiere de pruebas con un mayor número de voluntarios para asegurar que no se trata de pura casualidad.

6.1.5. Comparativa entre sufrir o no latidos prematuros

En esta sección se estudia las diferencias entre los sujetos que presentaban algún latido prematuro o no. Como en el apartado anterior, se registran latidos prematuros en la fase PRE y en la fase POST.

Al sufrir latidos prematuros en la fase PRE, la frecuencia cardíaca parece verse afectada. No solo para esta primera fase, sino en general para los primeros días del experimento, los sujetos tienden a tener una frecuencia cardíaca más baja. Sin embargo, parece que después de algunos días, los valores tienden a estabilizarse. Esa progresión se puede ver en las figuras [A.7](#), [A.8](#), [A.9](#), [A.10](#) y resumida en la tabla [6.6](#).

Para el PRD de la tabla [A.4](#), la fase POST_end parece presentar una diferencia estadística importante. Sospechamos que este valor se obtiene porque la fase final tiende a presentar alguna diferencia significativa, probablemente debido a la inestabilidad intrínseca del momento.

Para LFn, HFn y su relación en las tablas [A.5](#), [A.7](#) y [A.6](#), presentan alguna diferencia estadística entre los dos grupos. El valor no tan bajo de p y el hecho de que siempre se

encuentre en la fase final, nos lleva a pensar que este hecho se puede descartar y es solo una coincidencia o una característica de la fase final.

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUREOS (17)	NO_LATIDOS_PREMATUREOS (25)	p valor
PRE_HR	57.42 ± 7.39	58.11 ± 7.70	56.94 ± 7.35	4e-01
HDT21_HR	57.45 ± 7.65	57.37 ± 7.50	57.50 ± 7.97	7e-01
HDT57_HR	59.09 ± 7.54	57.86 ± 8.77	59.93 ± 6.69	5e-01
POST_HR	72.99 ± 8.74	73.91 ± 9.23	72.36 ± 8.59	8e-01
PRE_HRmed_H1	59.86 ± 9.48	57.60 ± 8.79	61.55 ± 10.00	5e-01
PRE_HRmed_H2	55.80 ± 7.18	51.64 ± 4.83	59.20 ± 7.15	9e-03
PRE_HRmed_H3	54.99 ± 7.64	51.39 ± 5.81	58.23 ± 7.88	3e-02
PRE_HRmed_H4	54.64 ± 7.39	50.90 ± 6.17	57.45 ± 7.19	4e-02
PRE_HRmed_H5	55.04 ± 8.74	51.31 ± 8.15	57.07 ± 8.72	2e-01
PRE_HRmed_H6	53.53 ± 7.73	50.35 ± 7.79	55.55 ± 7.32	2e-01
PRE_HRmed_H7	56.56 ± 6.73	56.34 ± 7.21	56.65 ± 6.91	1e+00
HDT21_HRmed_H1	59.86 ± 9.33	55.00 ± 6.47	63.51 ± 9.69	3e-02
HDT21_HRmed_H2	56.00 ± 6.85	53.39 ± 6.30	57.96 ± 6.84	3e-01
HDT21_HRmed_H3	54.59 ± 7.25	50.79 ± 5.73	57.43 ± 7.15	3e-02
HDT21_HRmed_H4	53.83 ± 5.83	50.79 ± 5.43	55.86 ± 5.36	8e-02
HDT21_HRmed_H5	53.81 ± 6.35	51.34 ± 6.19	55.66 ± 6.06	1e-01
HDT21_HRmed_H6	54.07 ± 7.08	49.61 ± 5.84	57.04 ± 6.38	2e-02
HDT21_HRmed_H7	55.11 ± 7.61	52.60 ± 7.26	56.79 ± 7.67	2e-01
HDT57_HRmed_H1	64.32 ± 9.62	59.91 ± 9.15	67.63 ± 8.91	6e-02
HDT57_HRmed_H2	58.29 ± 7.91	54.91 ± 6.07	60.82 ± 8.41	2e-01
HDT57_HRmed_H3	58.18 ± 6.88	56.10 ± 6.97	59.73 ± 6.67	4e-01
HDT57_HRmed_H4	57.07 ± 6.54	55.06 ± 5.93	58.41 ± 6.83	4e-01
HDT57_HRmed_H5	58.68 ± 6.58	56.96 ± 5.86	59.68 ± 7.01	3e-01
HDT57_HRmed_H6	56.78 ± 7.41	54.67 ± 7.13	58.18 ± 7.56	4e-01
HDT57_HRmed_H7	57.05 ± 7.95	54.11 ± 8.56	59.01 ± 7.21	2e-01
POST_HRmed_H1	84.91 ± 9.76	85.49 ± 12.51	84.47 ± 7.68	7e-01
POST_HRmed_H2	77.05 ± 8.79	77.72 ± 12.23	76.54 ± 5.56	8e-01
POST_HRmed_H3	74.66 ± 7.84	75.48 ± 10.28	74.04 ± 5.83	8e-01
POST_HRmed_H4	70.59 ± 7.93	70.54 ± 10.55	70.63 ± 5.77	9e-01
POST_HRmed_H5	69.26 ± 7.02	69.10 ± 8.38	69.38 ± 6.20	7e-01
POST_HRmed_H6	67.57 ± 6.12	68.20 ± 7.08	67.09 ± 5.58	8e-01
POST_HRmed_H7	66.68 ± 7.03	66.56 ± 9.00	66.77 ± 5.56	9e-01

Tabla 6.6: media y desviación estándar para el ritmo cardiaco y el ritmo cardiaco mediano por horas (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

Al observar los valores de las variables cuando agrupamos según el padecimiento o no de un latido ventricular prematuro en la fase POST, no pudimos encontrar ninguna diferencia estadística entre los grupos. Todos los valores parecen variar de forma similar y homogénea. Quizás la única excepción sea el HDT21 donde, como se puede ver en la figura A.12, se pueden encontrar muchos valores atípicos y por eso HDT21_HR es el único que presenta alguna diferencia. En cualquier caso, está claro que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos porque de todas las variables esta es la única que presenta dicha diferencia A.8.

6.1.6. Conclusiones de los datos

Como conclusión a esta sección de datos, remarcar que no pudimos encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos que pudiera causar futuras conclusiones incorrectas. Se esperaban algunas diferencias para los valores PRE y POST como así ha sucedido. Aquellas diferencias surgidas entre otros grupos no han resultado extraordinariamente grandes o abundantes por lo que no fue necesario invalidar el conjunto de datos.

Por otro lado, las diferencias entre sufrir o no un latido ventricular prematuro o un síncope aún están por estudiar en mayor profundidad, ya que como se ha visto un mayor ritmo cardiaco podría ser indicador de una mayor probabilidad de desarrollar un síncope durante el experimento, sobre todo cuando se vuelve a condiciones de normalidad.

Cabe destacar que, muchos de los valores que se han encontrado estadísticamente significativos pueden deberse a la alta presencia de valores extremos y también precisan de futuros estudios.

6.2 Grupos

Para interpretar mejor los datos, se realizaron dos agrupaciones diferentes. En primer lugar, un enfoque más general con solo dos grupos a los que llamaremos *clusters* superiores, como se puede ver en el dendograma de la figura 6.4. La decisión de hacer solo dos grupos es evidente en la imagen, existen dos grupos muy distintos y queríamos explorar qué características los hacían diferentes.

Por otro lado, decidimos explorar posibles subgrupos o *clusters* inferiores, por eso se obtuvieron cinco subgrupos adicionales, como se ve en la figura 6.5. Estos grupos eran mucho más pequeños y proporcionaban una mejor separación de las muestras de PRE y POST, un aspecto que decidimos explorar.

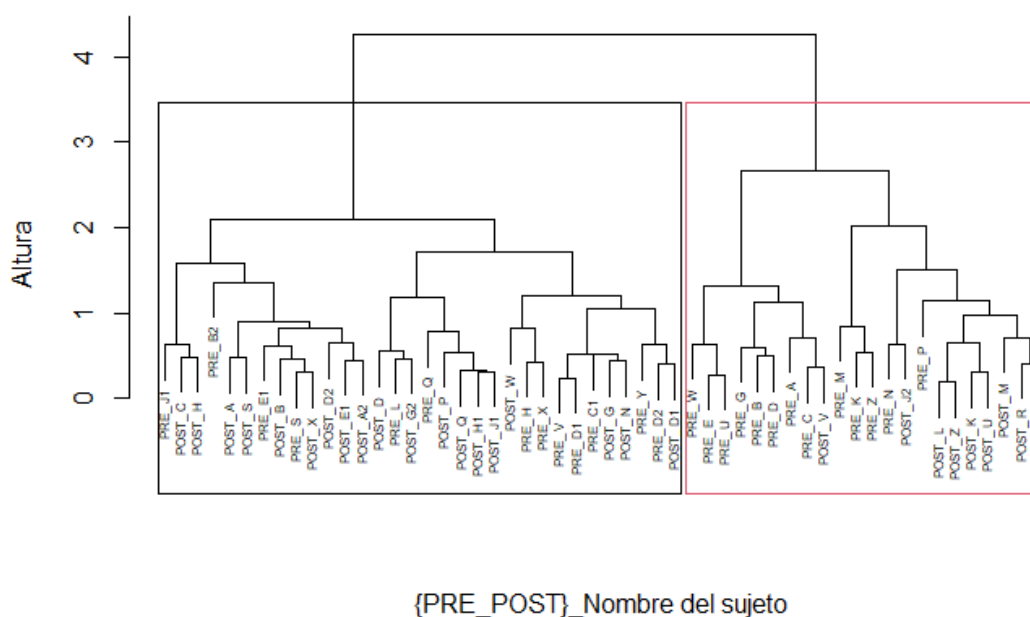


Figura 6.4: dendograma con dos agrupaciones llamados grupos o agrupaciones superiores

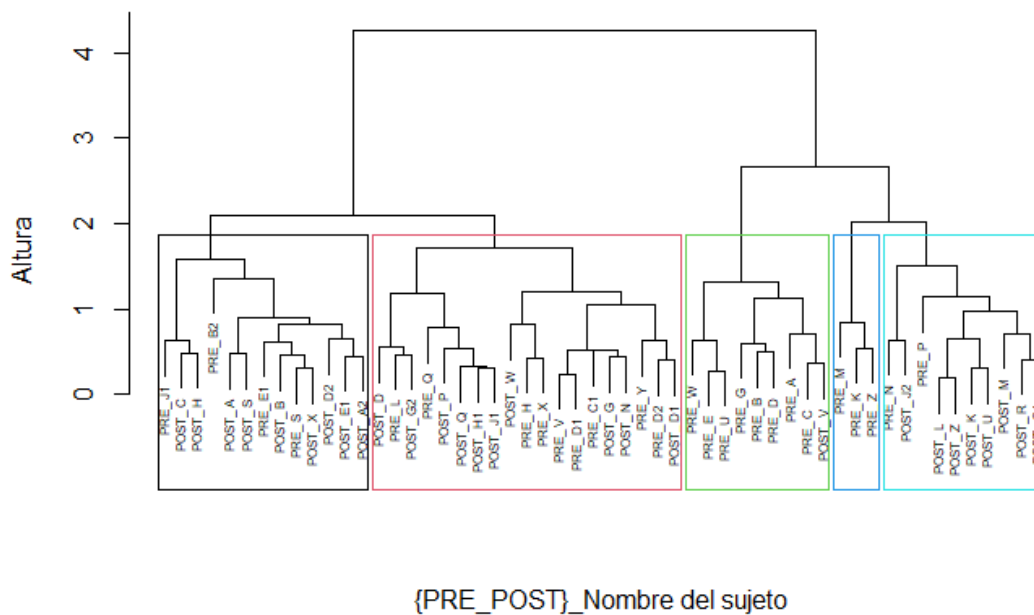


Figura 6.5: dendrograma con cinco agrupaciones llamados subgrupos o agrupaciones inferiores

Sin embargo, se puede observar que las agrupaciones no son completamente puras y ni las muestras PRE y POST del mismo sujeto caen en el mismo grupo. Este hecho indica que las distribuciones PRE y POST de las señales biomédicas no son homogéneas y no hay una serie de valores definidos para PRE y otros para POST.

Tampoco hay un rango de valores para cada sujeto, porque si no, la mayoría de ellos habría coincidido en el mismo grupo con sus valores PRE y POST.

Es decir, los valores de las señales biomédicas dependen mucho del sujeto que se analice y de la tolerancia que tenga a las condiciones del experimento. De esta manera se pueden encontrar sujetos que toleren las condiciones del experimento y no cambien prácticamente sus señales, y otros que por cualquier razón pasen de unos valores normales a otros completamente diferentes.

6.2.1. Heatmap

Decidimos trazar un *heatmap* o mapa de calor de los datos para analizar visualmente cualquier posible relación entre los grupos y las variables. Los datos se ordenan de arriba hacia abajo por grupo, subgrupo y LFn_baseline. Se eligió esta representación para analizar mejor los grupos y subgrupos con el resto de variables.

En la representación de los latidos prematuros y la duración de la inclinación se observan las variables continuas y no las categóricas ya que de esta manera se podía ejemplificar mejor la presencia de valores muy extremos. Sin embargo, decidimos reducir el valor asignado al color rojo al segundo valor más alto en la columna vpb para reducir la dispersión producida por el valor extremo máximo.

En este diagrama 6.7 podemos ver la relación clara entre LFn y HFfn. Además, también es obvio que para los latidos ventriculares prematuros hay algunos sujetos que obtienen valores realmente altos mientras que la mayoría tiene 0 o pocos.

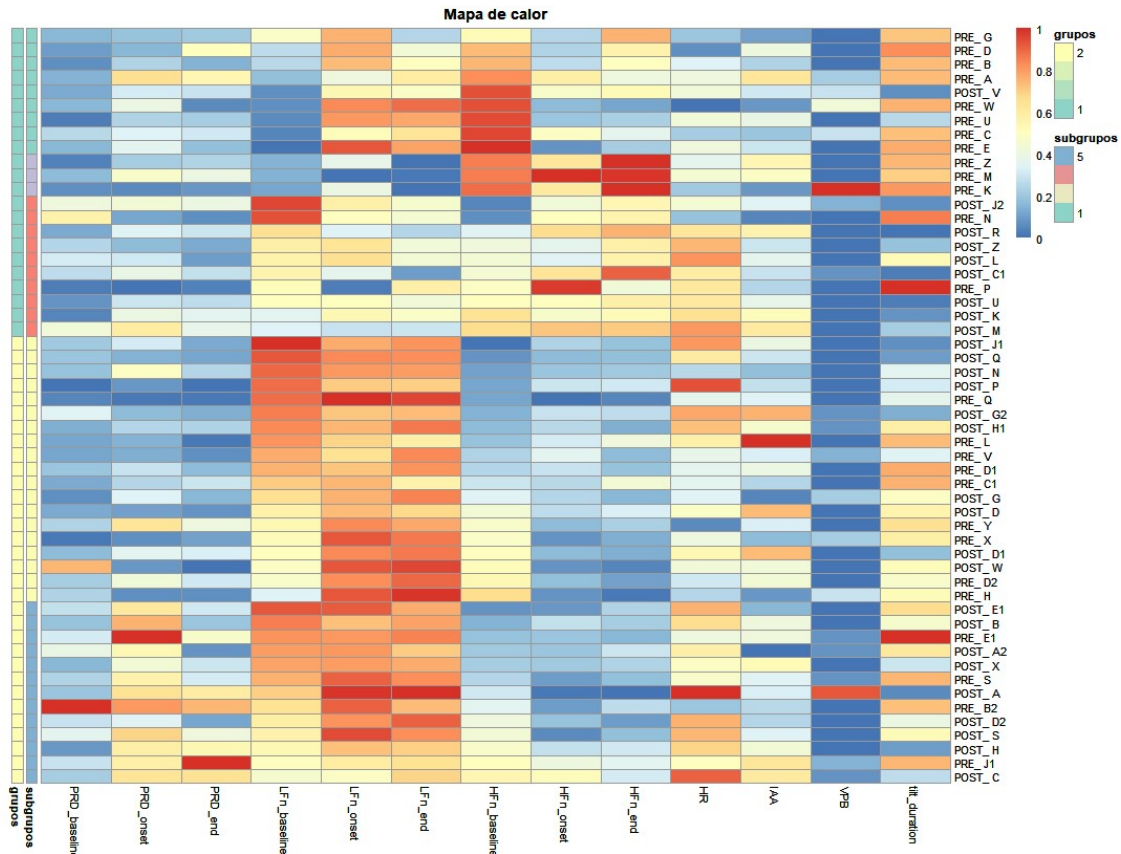


Tabla 6.7: Mapa de calor de las variables indicando su grupo y su subgrupo.

6.3 Análisis por grupo y subgrupo

6.3.1. Resumen de los clusters superiores e inferiores

Las tablas 6.8 y 6.9 representan la media y la desviación estándar de las variables cuando se agrupan por grupos superiores o inferiores respectivamente. Las tablas tienen un color degradado para que sea más fácil observar la diferencia entre las medias, representando la media más baja en violeta y la más alta en verde.

Al tratar con las agrupaciones superiores, se puede ver que esos dos grupos no separan correctamente las muestras PRE y POST. Son *clusters* demasiado grandes y generales y consecuentemente están representados casi por igual por ambos momentos del experimento. Al dividir únicamente en dos grupos, este resultado era esperable pues ya en el análisis por momento en el apartado 6.1, se concluyó que no existían casi diferencias entre estos grupos.

Si bien el grupo 2 tiene menos latidos prematuros de media, y la duración del síncope es también inferior, la desviación estándar es tan elevada que no se puede considerar que estos grupos lleguen a presentar medias diferentes estadísticamente hablando. Para el resto de variables la desviación sí es menor pues las agrupaciones se realizaron en base a estas.

	PRD_baseline	PRD_onset	PRD_end	LFn_baseline	LFn_onset	LFn_end	HFfn_baseline	HFfn_onset	HFfn_end	HR	IAA	VPB	tilt_duration	#PRE	#POST
GRUPO_1	0.88 ± 0.39	1.21 ± 0.46	1.15 ± 0.43	0.61 ± 0.14	0.80 ± 0.09	0.78 ± 0.08	0.39 ± 0.14	0.20 ± 0.09	0.22 ± 0.08	62.32 ± 11.59	0.40 ± 0.18	2.82 ± 8.92	940.45 ± 639.53	59.1% (13)	40.9% (9)
GRUPO_2	1.02 ± 0.53	1.47 ± 0.74	1.22 ± 0.71	0.78 ± 0.08	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.03	0.22 ± 0.08	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.03	67.20 ± 11.52	0.45 ± 0.23	1.03 ± 2.43	880.91 ± 416.76	40.6% (13)	59.4% (19)

Tabla 6.8: media y desviación estándar de las variables agrupando por clusters superiores

	PRD_baseline	PRD_onset	PRD_end	LFn_baseline	LFn_onset	LFn_end	HFfn_baseline	HFfn_onset	HFfn_end	HR	IAA	VPB	tilt_duration	#PRE	#POST
SUBGRUPO_1	0.75 ± 0.18	1.26 ± 0.43	1.22 ± 0.48	0.51 ± 0.08	0.86 ± 0.06	0.84 ± 0.06	0.49 ± 0.08	0.14 ± 0.06	0.16 ± 0.06	54.31 ± 8.26	0.35 ± 0.18	1.89 ± 2.37	1134.11 ± 455.59	88.9% (8)	11.1% (1)
SUBGRUPO_2	0.89 ± 0.43	1.01 ± 0.47	0.87 ± 0.36	0.78 ± 0.09	0.90 ± 0.03	0.91 ± 0.04	0.22 ± 0.09	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.04	64.03 ± 11.11	0.47 ± 0.26	0.74 ± 1.28	838.74 ± 378.26	47.4% (9)	52.6% (10)
SUBGRUPO_3	0.64 ± 0.19	1.04 ± 0.59	1.13 ± 0.47	0.50 ± 0.01	0.70 ± 0.08	0.66 ± 0.00	0.50 ± 0.01	0.30 ± 0.08	0.34 ± 0.00	57.42 ± 6.10	0.44 ± 0.27	14.00 ± 24.25	1358.33 ± 88.05	100.0% (3)	0.0% (0)
SUBGRUPO_4	1.07 ± 0.49	1.22 ± 0.49	1.10 ± 0.40	0.73 ± 0.10	0.77 ± 0.07	0.77 ± 0.04	0.27 ± 0.10	0.23 ± 0.07	0.23 ± 0.04	71.01 ± 9.42	0.43 ± 0.18	0.30 ± 0.67	640.80 ± 756.71	20.0% (2)	80.0% (8)
SUBGRUPO_5	1.22 ± 0.61	2.15 ± 0.47	1.73 ± 0.79	0.77 ± 0.07	0.90 ± 0.05	0.90 ± 0.03	0.23 ± 0.07	0.10 ± 0.05	0.10 ± 0.03	71.84 ± 10.88	0.42 ± 0.19	1.46 ± 3.53	942.54 ± 476.61	30.8% (4)	69.2% (9)

Tabla 6.9: media y desviación estándar de las variables agrupando por clusters inferiores

Al analizar los *clusters* inferiores sucede algo interesante. El subgrupo 1 está formado por casi un 90 % de muestras PRE y el grupo 3 está constituido por el 100 % de muestras PRE. En total son 11 muestras que representan los valores antes del experimento y 1 que representa los valores después de este. Por otra parte, los grupos 4 y 5 están formados por un 80 % y 70 % de muestras POST respectivamente.

Dado que hay una mayoría relativamente amplia de cada uno de los momentos, aunque no sean grupos puros, se decidió que las agrupaciones 1 y 3 representarían al conjunto de muestras PRE y las agrupaciones 4 y 5 representarían a las muestras POST.

Quedan en el grupo 2 una cantidad importante de muestras casi al 50 % de cada momento. Esto nos indica que siguen existiendo muestras que tienen valores muy similares y que aún así pertenecen a momentos distintos. Ahora bien, analizando bien el árbol de subgrupos, sería posible dividir la agrupación más grande en dos más pequeñas que sí serían casi puras, pero con tan poca cantidad de datos es muy complicado seguir dividiendo ya que se generarían demasiados *clusters* pequeños.

6.3.2. Análisis de los clusters superiores

Para esta sección se realizó una tabla de contingencia con el número de muestras que habían sufrido una de las condiciones o no, así como su pertenencia o no a un determinado grupo.

Tras realizar la prueba de Fisher, se observa que no existen evidencias suficientes para vincular la pertenencia a un grupo superior con el padecimiento de un síncope o de latidos ventriculares prematuros, como se ve en las tablas 6.10 y 6.11.

SINCOPE NO_SINCOPE FISHER			
GRUPO 1			
GRUPO 1	9	13	8e-01
OTROS (NO 1)	15	17	8e-01
GRUPO 2			
GRUPO 2	15	17	8e-01
OTROS (NO 2)	9	13	8e-01

Tabla 6.10: comparación del número de sujetos que padecen o no un síncope agrupando por grupos

LATIDOS_PREMATUROS NO_LATIDOS_PREMATUROS FISHER			
GRUPO 1			
GRUPO 1	7	15	8e-01
OTROS (NO 1)	12	20	8e-01
GRUPO 2			
GRUPO 2	12	20	8e-01
OTROS (NO 2)	7	15	8e-01

Tabla 6.11: comparación del número de sujetos que padecen o no un latidos prematuros agrupando por grupos

Este hecho ya se podía extraer del mapa de calor, donde a pesar de que las medias eran distintas, la desviación estándar era tan alta que ya se podía ver que no presentaban diferencias significativas. Por lo tanto estas agrupaciones superiores no son efectivas ni para separar las muestras PRE de las muestras POST ni para predecir de ninguna manera el riesgo de padecer latidos ventriculares prematuros o un síncope.

6.3.3. Análisis de los clusters inferiores

Agrupando las muestras según su agrupación inferior o subgrupo y el hecho de haber sufrido o no una de las condiciones, tampoco hay suficiente evidencia de que alguno de los grupos tenga asociada una mayor representación de sujetos con latidos prematuros o síncope, como se ve en las tablas [6.12](#) y [6.12](#).

	SINCOPE	NO_SINCOPE	FISHER
SUBGRUPO 1			
SUBGRUPO 1	2	7	3e-01
OTROS (NO 1)	22	23	3e-01
SUBGRUPO 2			
SUBGRUPO 2	9	10	8e-01
OTROS (NO 2)	15	20	8e-01
SUBGRUPO 3			
SUBGRUPO 3	0	3	2e-01
OTROS (NO 3)	24	27	2e-01
SUBGRUPO 4			
SUBGRUPO 4	7	3	9e-02
OTROS (NO 4)	17	27	9e-02
SUBGRUPO 5			
SUBGRUPO 5	6	7	1e+00
OTROS (NO 5)	18	23	1e+00

Tabla 6.12: comparación del número de sujetos que padecen o no un síncope agrupando por subgrupos

	LATIDOS_PREMATUROS	NO_LATIDOS_PREMATUROS	FISHER
SUBGRUPO 1			
SUBGRUPO 1	4	5	7e-01
OTROS (NO 1)	15	30	7e-01
SUBGRUPO 2			
SUBGRUPO 2	6	13	8e-01
OTROS (NO 2)	13	22	8e-01
SUBGRUPO 3			
SUBGRUPO 3	1	2	1e+00
OTROS (NO 3)	18	33	1e+00
SUBGRUPO 4			
SUBGRUPO 4	2	8	5e-01
OTROS (NO 4)	17	27	5e-01
SUBGRUPO 5			
SUBGRUPO 5	6	7	5e-01
OTROS (NO 5)	13	28	5e-01

Tabla 6.13: comparación del número de sujetos que padecen o no un latidos prematuros agrupando por subgrupos

Se confirma así que ninguno de los *clusters* inferiores es capaz de representar mejor a aquellos sujetos que hayan padecido las condiciones seleccionadas. Sin embargo sí que existen diferencias suficientes entre los grupos PRE y POST para poder ser agrupados en conjuntos casi puros.

6.4 Descubrimientos en los clusters inferiores

Para confirmar los posibles conjuntos *clusters* PRE y POST, realizamos algunas pruebas sobre las similitudes dentro de los conjuntos PRE y POST y las diferencias entre ambos.

Los subgrupos 1 y 3 forman el grupo PRE, mientras que los subgrupos 4 y 5 representan el grupo POST. El subgrupo 2 cuenta con una representación similar de muestras de ambos momentos, por lo que no se puede adscribir a ninguno en particular.

6.4.1. Similitudes entre las agrupaciones PRE y POST

Para los grupos PRE representados en la tabla 6.14, se encontró una diferencia en el inicio y el final de LFn y HFn, ya que están relacionados. Para los clústeres POST en la tabla 6.15 hay una diferencia significativa en el inicio y el final del PRD, así como en las mismas variables de los clústeres PRE.

	Subgrupo 1	Subgrupo 3	p valor
PRD_baseline	0.75 ± 0.18	0.64 ± 0.19	6e-01
PRD_onset	1.26 ± 0.43	1.04 ± 0.59	5e-01
PRD_end	1.22 ± 0.48	1.13 ± 0.47	9e-01
LFn_baseline	0.51 ± 0.08	0.50 ± 0.01	8e-01
LFn_onset	0.86 ± 0.06	0.70 ± 0.08	1e-02
LFn_end	0.84 ± 0.06	0.66 ± 0.00	1e-02
HFfn_baseline	0.49 ± 0.08	0.50 ± 0.01	8e-01
HFfn_onset	0.14 ± 0.06	0.30 ± 0.08	1e-02
HFfn_end	0.16 ± 0.06	0.34 ± 0.00	1e-02
HR	54.31 ± 8.26	57.42 ± 6.10	5e-01
IAA	0.35 ± 0.18	0.44 ± 0.27	6e-01

Tabla 6.14: media y desviación estándar de las variables predictoras de los grupos PRE

	Subgrupo 4	Subgrupo 5	p valor
PRD_baseline	1.07 ± 0.49	1.22 ± 0.61	7e-01
PRD_onset	1.22 ± 0.49	2.15 ± 0.47	5e-04
PRD_end	1.10 ± 0.40	1.73 ± 0.79	3e-02
LFn_baseline	0.73 ± 0.10	0.77 ± 0.07	3e-01
LFn_onset	0.77 ± 0.07	0.90 ± 0.05	4e-04
LFn_end	0.77 ± 0.04	0.90 ± 0.03	6e-05
HFfn_baseline	0.27 ± 0.10	0.23 ± 0.07	3e-01
HFfn_onset	0.23 ± 0.07	0.10 ± 0.05	4e-04
HFfn_end	0.23 ± 0.04	0.10 ± 0.03	6e-05
HR	71.01 ± 9.42	71.84 ± 10.88	9e-01
IAA	0.43 ± 0.18	0.42 ± 0.19	1e+00

Tabla 6.15: media y desviación estándar de las variables predictoras de los grupos POST

Si bien estos subgrupos están formados por la mayoría de muestras PRE y POST, aún existe una diferencia significativa entre los valores de sus variables. Reforzando así la idea de que cada sujeto es individual y que sus constantes pueden variar mucho respecto a otro sujeto en el mismo momento del tiempo en las mismas condiciones.

Las notables diferencias dentro del grupo POST refuerzan también la idea de que los sujetos sometidos a microgravedad ofrecen respuestas muy distintas en sus señales.

6.4.2. Diferencias entre las agrupaciones PRE y las agrupaciones POST

Si los valores dentro de los grupos PRE y POST respectivamente presentaron algunas diferencias estadísticas, el número de diferencias comparando entre los subgrupos PRE y POST es aún mayor, como se puede apreciar claramente en las tablas 6.16, 6.17, 6.18 y 6.19.

Claramente vemos que el subgrupo 3 es el más diferente respecto a las agrupaciones POST, mientras que el subgrupo 5 es el más diferente respecto a las agrupaciones PRE.

Estos valores están indicando que hay sujetos que conforman grupos muy extremos, como podrían ser los grupos 3 y 5 y mientras otros poseen señales biomédicas con valores más normales. Nos llama especialmente la atención las diferencias obtenidas cuando comparamos el grupo 4 con el conjunto PRE y el grupo 1 con el conjunto POST, ya que no existen casi. Esto puede deberse a la gran variabilidad que hay en la naturaleza de los datos y que un subconjunto que represente mejor a los valores PRE puede estar cerca de un subgrupo que represente mejor a las muestras POST.

	Subgrupo 1	Subgrupos 4 - 5	p valor
PRD_baseline	0.75 ± 0.18	1.16 ± 0.55	1e-02
PRD_onset	1.26 ± 0.43	1.74 ± 0.67	5e-02
PRD_end	1.22 ± 0.48	1.46 ± 0.71	4e-01
LFn_baseline	0.51 ± 0.08	0.75 ± 0.09	3e-05
LFn_onset	0.86 ± 0.06	0.84 ± 0.09	6e-01
LFn_end	0.84 ± 0.06	0.85 ± 0.07	9e-01
HFfn_baseline	0.49 ± 0.08	0.25 ± 0.09	3e-05
HFfn_onset	0.14 ± 0.06	0.16 ± 0.09	6e-01
HFfn_end	0.16 ± 0.06	0.15 ± 0.07	9e-01
HR	54.31 ± 8.26	71.48 ± 10.05	3e-04
IAA	0.35 ± 0.18	0.43 ± 0.18	2e-01

Tabla 6.16: media y desviación estándar de las variables del subgrupo 1 en comparación con los subgrupos POST 4 y 5

	Subgrupo 3	Subgrupos 4 - 5	p valor
PRD_baseline	0.64 ± 0.19	1.16 ± 0.55	4e-02
PRD_onset	1.04 ± 0.59	1.74 ± 0.67	1e-01
PRD_end	1.13 ± 0.47	1.46 ± 0.71	5e-01
LFn_baseline	0.50 ± 0.01	0.75 ± 0.09	6e-03
LFn_onset	0.70 ± 0.08	0.84 ± 0.09	3e-02
LFn_end	0.66 ± 0.00	0.85 ± 0.07	6e-03
HFn_baseline	0.50 ± 0.01	0.25 ± 0.09	6e-03
HFn_onset	0.30 ± 0.08	0.16 ± 0.09	3e-02
HFn_end	0.34 ± 0.00	0.15 ± 0.07	6e-03
HR	57.42 ± 6.10	71.48 ± 10.05	3e-02
IAA	0.44 ± 0.27	0.43 ± 0.18	8e-01

Tabla 6.17: media y desviación estándar de las variables del subgrupo 3 en comparación con los subgrupos POST 4 y 5

	Subgrupo 4	Subgrupos 1 - 3	p valor
PRD_baseline	1.07 ± 0.49	0.72 ± 0.18	1e-01
PRD_onset	1.22 ± 0.49	1.21 ± 0.46	9e-01
PRD_end	1.10 ± 0.40	1.20 ± 0.46	7e-01
LFn_baseline	0.73 ± 0.10	0.51 ± 0.06	1e-04
LFn_onset	0.77 ± 0.07	0.82 ± 0.10	1e-01
LFn_end	0.77 ± 0.04	0.79 ± 0.10	3e-01
HFn_baseline	0.27 ± 0.10	0.49 ± 0.06	1e-04
HFn_onset	0.23 ± 0.07	0.18 ± 0.10	1e-01
HFn_end	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.10	3e-01
HR	71.01 ± 9.42	55.08 ± 7.64	1e-03
IAA	0.43 ± 0.18	0.38 ± 0.20	6e-01

Tabla 6.18: media y desviación estándar de las variables del subgrupo 4 en comparación con los subgrupos PRE 1 y 3

	Subgrupo 5	Subgrupos 1 - 3	p valor
PRD_baseline	1.22 ± 0.61	0.72 ± 0.18	9e-04
PRD_onset	2.15 ± 0.47	1.21 ± 0.46	4e-04
PRD_end	1.73 ± 0.79	1.20 ± 0.46	6e-02
LFn_baseline	0.77 ± 0.07	0.51 ± 0.06	3e-05
LFn_onset	0.90 ± 0.05	0.82 ± 0.10	3e-02
LFn_end	0.90 ± 0.03	0.79 ± 0.10	5e-03
HFfn_baseline	0.23 ± 0.07	0.49 ± 0.06	3e-05
HFfn_onset	0.10 ± 0.05	0.18 ± 0.10	3e-02
HFfn_end	0.10 ± 0.03	0.21 ± 0.10	5e-03
HR	71.84 ± 10.88	55.08 ± 7.64	6e-04
IAA	0.42 ± 0.19	0.38 ± 0.20	4e-01

Tabla 6.19: media y desviación estándar de las variables del subgrupo 5 en comparación con los subgrupos PRE 1 y 3

6.4.3. Cambio de clusters por muestra

En esta sección se ha estudiado los grupos que se le ha asignado a cada sujeto en PRE y en POST.

En la tabla 6.21 está representado el número de muestras de cada grupo en PRE que pasa a otro grupo en POST. Por ejemplo, el número 4 en la primera fila segunda columna indica que 4 muestras que en la fase PRE estaban clasificadas en el grupo 1 han pasado a formar parte del grupo 2 cuando se tienen en cuenta los valores de la fase POST. Podemos ver que la mayoría de las muestras cambian de grupo después de la inclinación ya que la diagonal está casi vacía. Esto indica un cambio importante en las constantes de los sujetos pues prácticamente ninguno repite en la misma agrupación.

Los grupos 1 y 3 aglutinan la mayoría de las muestras en la fase PRE, véase la suma de las filas 1 y 3, y los grupos 4 y 5 la mayoría en la fase POST, véase la suma de las columnas 4 y 5, como ya habíamos anotado anteriormente.

Por otra parte, el grupo 2 se mantiene como un grupo heterogéneo, formado por muestras tanto de PRE como de POST. Tampoco se mantiene la homogeneidad de este grupo, la mayoría de las muestras que estaban en el grupo 2 en PRE, se van hacia los grupos 4 y 5 en POST. Mientras que el grupo 2 en post está formado por muestras del grupo 1 en PRE mayoritariamente.

	Grupo en PRE	Grupo en POST
A	1	5
B	1	5
C	1	2
D	1	2
E	1	5
G	1	2
H	2	5
K	3	4
L	2	4
M	3	4
N	4	2
P	4	2
Q	2	2
S	5	5
U	1	4
V	2	1
W	1	2
X	2	5
Y	2	NA
Z	3	4
C1	2	4
D1	2	2
E1	5	5
J1	5	2
B2	5	NA
D2	2	5

Tabla 6.20: sujetos con los subgrupos asociados en PRE y POST

	POST_1	POST_2	POST_3	POST_4	POST_5
PRE_1	0	4	0	1	3
PRE_2	1	2	0	2	3
PRE_3	0	0	0	3	0
PRE_4	0	2	0	0	0
PRE_5	0	1	0	0	2

Tabla 6.21: dispersión de las muestras de las agrupaciones

Estos datos nos llevan a la conclusión de que no hay una clara fluctuación de las muestras, es decir, no hay evidencia suficiente para establecer una relación entre la pertenencia a un grupo en PRE y la pertenencia a un grupo específico en POST.

A su vez, esto nos está señalando que las constantes biomédicas de los sujetos no reaccionan todas de la misma manera. Según el sujeto, unos pueden cambiar radicalmente el valor mientras que otros se quedan con valores similares.

CAPÍTULO 7

Conclusiones

Del trabajo realizado en este proyecto se pueden obtener varias conclusiones. Cumpliendo con nuestro primer objetivo, podemos afirmar que la mayoría de las personas sometidas a condiciones de microgravedad, sufren un cambio importante en sus señales biomédicas.

En un primer lugar, se ha visto en el análisis del ritmo cardiaco por horas (véase la tabla 6.4) que los valores en POST eran bastante más elevados. Indicando que los sujetos, una vez acaban la inclinación, sufren un aumento considerable en su ritmo cardiaco.

Además, de los 24 sujetos accesibles, no más de 4 se mantienen en el mismo grupo después de la inclinación, lo que indica que algunas de sus constantes cambian considerablemente, como se ve en las tablas 6.21 y 6.20.

Tratando el segundo objetivo, del mapa de calor (véase tabla 6.7) llegamos a la conclusión de que existen 3 grupos grandes que bien podrían ser 6 si se hubiera subdividido más el árbol. El primer grupo representa la condición PRE de los sujetos y está representado por los subgrupos uno y tres. El segundo grupo representa las características POST y está representado por los subgrupos cuatro y cinco. Finalmente, hay un grupo que representa características mixtas de los sujetos PRE y POST.

Esta categorización indica que las señales biomédicas consideradas no son homogéneas y que los valores en PRE de algunos sujetos pueden llegar a ser más parecidos a los valores en POST de otro. Esto hace que la generalización de los grupos sea muy difícil y cada caso debe tenerse en cuenta individualmente.

Las señales biomédicas no son homogéneas para las agrupaciones PRE y las POST, así como tampoco lo son para un mismo sujeto con unas características concretas, pues como se ve en la tabla 6.21, para un subgrupo determinado en PRE no todas sus muestras cambian al mismo grupo en POST, se reparten entre distintas agrupaciones. Es decir que cada sujeto sufre un cambio concreto en sus constantes una vez es sometido a la prueba.

Finalmente, y apuntando a nuestro último objetivo, no disponemos de evidencia suficiente que demuestre que estos agrupamientos, realizados con las variables actuales, predigan de forma natural síncope ni latidos ventriculares prematuros en nuestras muestras, como se puede apreciar en las distintas tablas con las pruebas de Fisher.

Sin embargo queda pendiente por estudiar una posible relación entre el hecho de padecer un síncope en POST, es decir, al volver a condiciones normales y tener un mayor ritmo cardiaco en fases previas del experimento.



(a) Objetivo 3: Salud y bienestar



(b) Objetivo 9: Industria, innovación e infraestructura

Figura 7.1: Objetivos de desarrollo sostenible de la OMS

Se finaliza así el estudio del cambio en las señales biomédicas, cumpliendo con los objetivos de desarrollo sostenible 3, salud y bienestar; y 9, industria, innovación e infraestructura.

Con este proyecto se ha pretendido aportar un conocimiento adicional a la hora de construir sistemas de ayuda a la decisión médica, que sin duda supondrán un cambio en la manera en cómo entendemos la medicina y ayudará a reducir el crecimiento desigual entre distintos países en lo que a salud pública se refiere. Estas nuevas tecnologías suponen también un espacio de crecimiento e investigación para que en el futuro surjan nuevas industrias en el sector.

Este proyecto se enmarca en la rama de computación del grado de ingeniería informática, y es por ello por lo que el trabajo que se ha desarrollado cuenta con fuertes bases teóricas algorítmicas que permiten trabajar con seguridad una materia tan novedosa como son los viajes espaciales y el estudio de las señales biomédicas.

Se han utilizado técnicas de agrupamiento como el *clustering* jerárquico vistas en cursos como Percepción, y técnicas estadísticas para analizar la naturaleza de una población vistas en asignaturas del primer curso. Así mismo se ha hecho uso de programas de computación estadística como R, que también se han enseñado durante el grado en asignaturas como Bioinformática.

Y si bien no se ha trabajado con inmensas cantidades de datos, la solución está construida de manera que se puedan añadir más en un futuro, para que así formen parte de este sistema de extracción de conocimiento.

7.1 Trabajos futuros

Si bien el trabajo de análisis realizado en el presente estudio ha sido extenso, creemos que no contamos con la información suficiente como para garantizar que no se puede predecir el síncope o los latidos ventriculares prematuros con estas variables.

Esto se debe a que la base de datos con la que se ha trabajado es muy reducida y además cuenta con el inconveniente de presentar muchos valores nulos, que impiden que se puedan usar la totalidad de las muestras.

Sería necesario que para futuros proyectos se intentara reducir el número de valores perdidos y aumentar a su vez el número de sujetos a los que se le realiza la prueba. De esta manera se podrían solucionar problemas como la presencia de *outliers*, porque se

podrían descartar con mayor facilidad. O también se generarían agrupaciones con un mayor número de muestras que representen mejor la totalidad de la población.

Sería necesario explorar otras vías de agrupación, como por ejemplo probar los algoritmos de *clustering* con otras distancias entre muestras y entre grupos. Así mismo también sería conveniente probar algoritmos de aprendizaje profundo una vez se disponga de más datos, pues este tipo de procesos pueden captar mucho mejor las particularidades de cada uno de los sujetos.

Es además indispensable introducir mujeres en el grupo de experimentos, ya que, si se plantea utilizar esta información para generar sistemas de ayuda a la decisión médica, no puede faltar la representación de la mitad de los seres humanos.

Dado que la estructura de la solución está construida para tratar con una gran cantidad de datos, si en un futuro se dispusiera de esta información, sería muy sencillo volver a realizar el experimento.

Bibliografía

- [1] Verne, Jules. (2008) *De la Tierra a la Luna*. Tres Cantos: Akal.
- [2] Redacción National Geographic (05/09/2010). *El primer vuelo espacial tripulado*. National Geographic. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://www.nationalgeographic.es/espacio/el-primer-vuelo-espacial-tripulado>.
- [3] Daines, Gary (01/12/2014). *NASA's plans to send humans to Mars by 2030*. NASA. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://www.nasa.gov/content/nasas-journey-to-mars>.
- [4] Drake, Nadia (28/09/2016). *Elon Musk: A Million Humans Could Live on Mars By the 2060s* National Geographic. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://www.nationalgeographic.com/science/article/elon-musk-spacex-exploring-mars-planets-space-science>.
- [5] Wattles, Jackie (08/06/2021). *Jeff Bezos is going to space on first crewed flight of rocket*. CNN Business. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://edition.cnn.com/2021/06/07/tech/jeff-bezos-space-blue-origin-new-shepard-flight-scn/index.html>.
- [6] Shen M, Frishman WH. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health (2019). *Cardiol Rev.*, <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000236>
- [7] (s.f.). *Communications - NASA Mars*. NASA. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://mars.nasa.gov/mars2020/spacecraft/rover/communications/>.
- [8] Taheri Moghadam, S., Sadoughi, F., Velayati, F., Ehsanzadeh, S. J., & Poursharif, S. (2021). The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical informatics and decision making*, 21(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01376-8>
- [9] Tao, L., Zhang, C., Zeng, L., Zhu, S., Li, N., Li, W., Zhang, H., Zhao, Y., Zhan, S., & Ji, H. (2020) Accuracy and Effects of Clinical Decision Support Systems Integrated With BMJ Best Practice-Aided Diagnosis: Interrupted Time Series Study. *JMIR medical informatics*, 8(1), e16912. <https://doi.org/10.2196/16912>
- [10] García Gómez, Juan Miguel and Tortajada Velert, Salvador and Sáez Silvestre, Carlos (2019). Sistemas de ayuda a la decisión médica. *Editorial Universitat Politècnica de València*.
- [11] Taraujo, S. M., Sousa, P., & Dutra, I. (2020). Clinical Decision Support Systems for Pressure Ulcer Management: Systematic Review. *JMIR medical informatics*, 8(10), e21621. <https://doi.org/10.2196/21621>

- [12] Garrett-Bakelman, F. E., Darshi, M., Green, S. J., Gur, R. C., Lin, L., Macias, B. R., McKenna, M. J., Meydan, C., Mishra, T., Nasrini, J., Piening, B. D., Rizzardi, L. F., Sharma, K., Siamwala, J. H., Taylor, L., Vitaterna, M. H., Afkarian, M., Afshinnekoo, E., Ahadi, S., Ambati, A., ... Turek, F. W. (2019). The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science (New York, N.Y.)*, 364(6436), eaau8650. <https://doi.org/10.1126/science.aau8650>
- [13] Respress, J. L., Gershovich, P. M., Wang, T., Reynolds, J. O., Skapura, D. G., Sutton, J. P., Miyake, C. Y., & Wehrens, X. H. (2014). Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *International journal of cardiology*, 176(3), 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.138>
- [14] Mishra, B., & Luderer, U. (2019). Reproductive hazards of space travel in women and men. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(12), 713–730. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0267-6>
- [15] Proshchina, A., Gulimova, V., Kharlamova, A., Krivova, Y., Besova, N., Berdiev, R., & Saveliev, S. (2021). Reproduction and the Early Development of Vertebrates in Space: Problems, Results, Opportunities. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(2), 109. <https://doi.org/10.3390/life11020109>
- [16] Ikegame, M., Hattori, A., Tabata, M. J., Kitamura, K. I., Tabuchi, Y., Furusawa, Y., Maruyama, Y., Yamamoto, T., Sekiguchi, T., Matsuoka, R., Hanmoto, T., Ikari, T., Endo, M., Omori, K., Nakano, M., Yashima, S., Ejiri, S., Taya, T., Nakashima, H., Shimizu, N., ... Suzuki, N. (2019). Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight. *Journal of pineal research*, 67(3), e12594. <https://doi.org/10.1111/jpi.12594>
- [17] Kramer, A., Kümmer, J., Mulder, E., Gollhofer, A., Frings-Meuthen, P., & Gruber, M. (2017). High-Intensity Jump Training Is Tolerated during 60 Days of Bed Rest and Is Very Effective in Preserving Leg Power and Lean Body Mass: An Overview of the Cologne RSL Study. *PloS one*, 12(1), e0169793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169793>
- [18] Palacios S, Caiani EG, Landreani F, Martínez JP, Pueyo E. (2019) Long-Term Microgravity Exposure Increases ECG Repolarization Instability Manifested by Low-Frequency Oscillations of T-Wave Vector. *Front Physiol* <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01510>
- [19] May, Sandra (15/02/2012). *What Is Microgravity?*. NASA. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://www.nasa.gov/audience/forstudents/5-8/features/nasa-knows/what-is-microgravity-58.html>.
- [20] Barratt M.R. (2019) *Physical and Bioenvironmental Aspects of Human Space Flight*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9889-0_1
- [21] (s.f.). *Bedrest-Study "SpaceCOT": Head down tilt for 28 hours*. NASA. Recuperado el 26 de junio de 2021 de https://www.dlr.de/envi/has/en/desktopdefault.aspx/tabid-7391/12433_read-43063/.
- [22] Bauer, A., Kantelhardt, J. W., Bunde, A., Barthel, P., Schneider, R., Malik, M., et al. (2006). Phase-rectified signal averaging detects quasiperiodicities in non-stationary data. *Phys. A Stat. Mech. Appl.* 364, 423–434 <https://doi.org/10.1016/j.physa.2005.08.080>

- [23] Rizas, K. D., Nieminen, T., Barthel, P., Zürn, C. S., Kähönen, M., Viik, J., et al. (2014). Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 124, 1770–1780. <https://doi.org/10.1172/JCI70085>
- [24] McKnight, Patrick E. and Najab, Julius (2010). Mann-Whitney U Test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0524>
- [25] McKnight, Patrick E. and Najab, Julius (2010). Kruskal-Wallis Test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0491>
- [26] Fisher's Exact Test: Definition, Formula, and Example De <https://www.statology.org/fishers-exact-test/>.
- [27] Rokach L., Maimon O. (2005) *Clustering Methods*. In: Maimon O., Rokach L. (eds) *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/0-387-25465-X_15.
- [28] (10/02/2020). *What is Clustering?*. Google. Recuperado el 26 de junio de 2021 de <https://developers.google.com/machine-learning/clustering/overview>.

APÉNDICE A

Análisis de los datos

A.1 Análisis por instalación

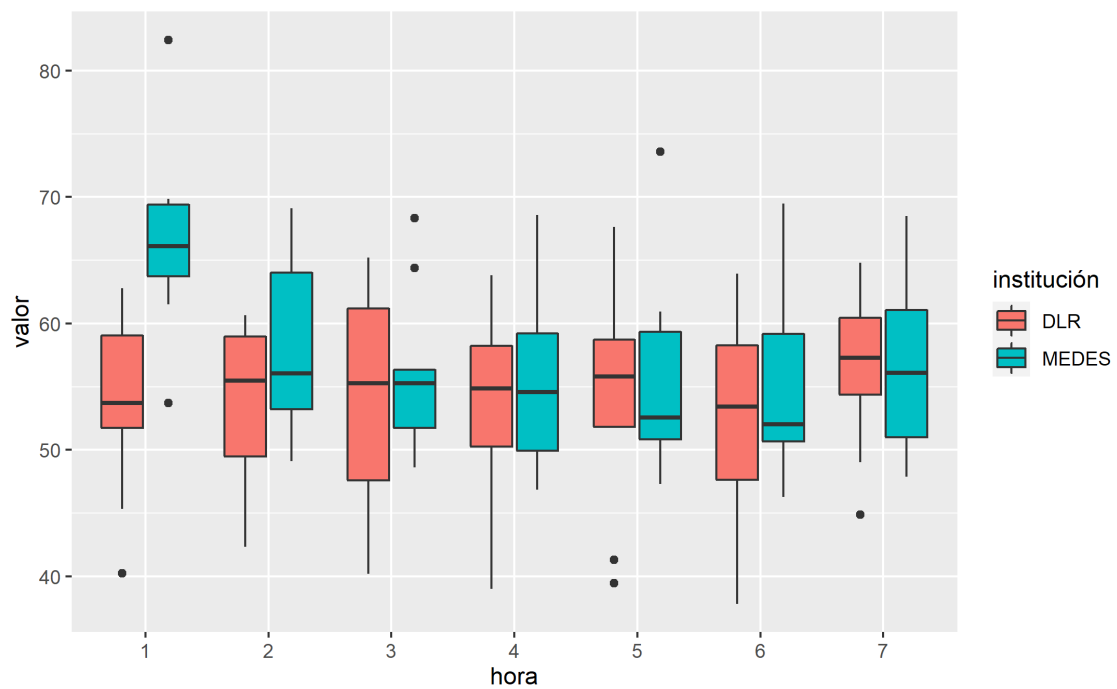


Figura A.1: ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando por instalación (DLR o MEDES)

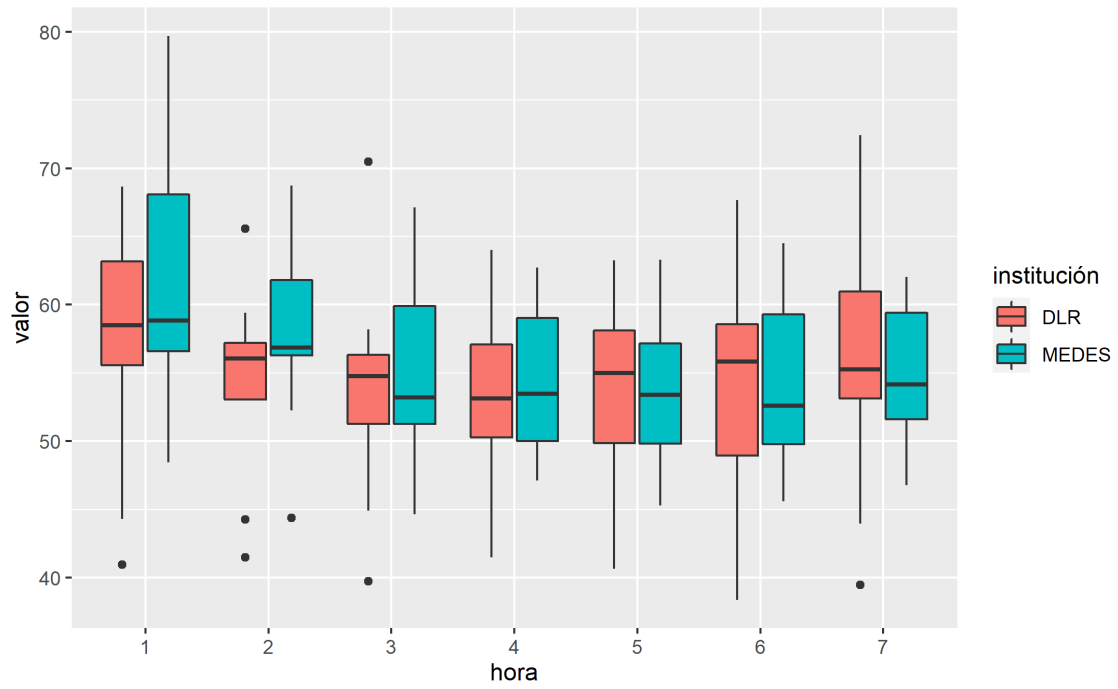


Figura A.2: ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando por instalación (DLR o MEDES)

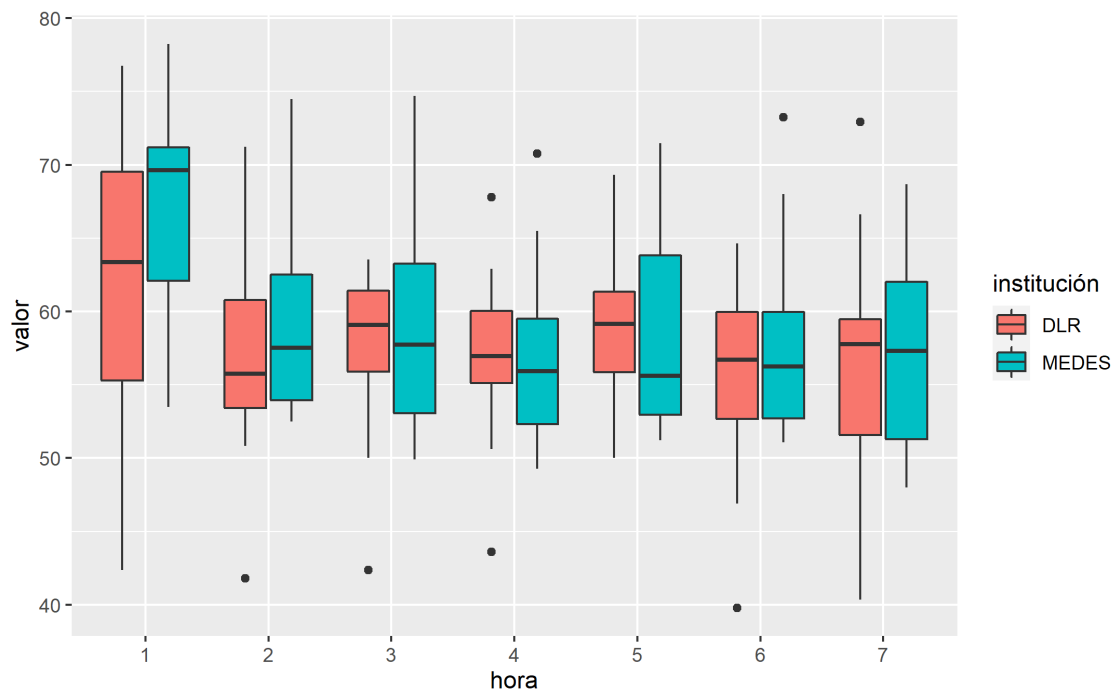


Figura A.3: ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando por instalación (DLR o MEDES)

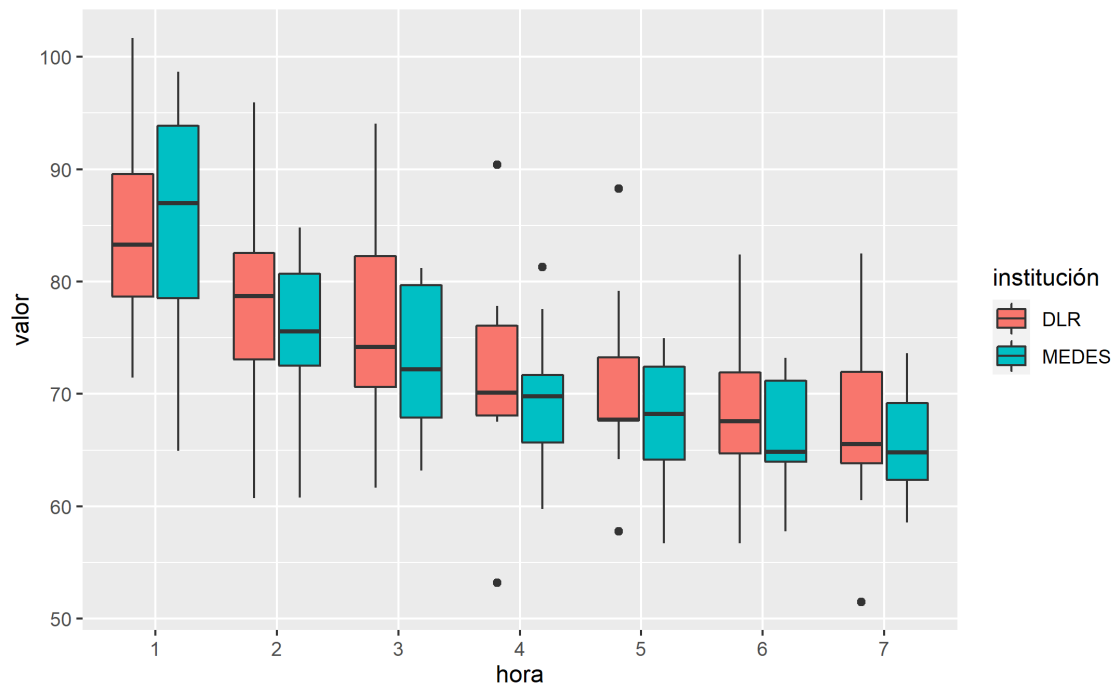


Figura A.4: ritmo cardiaco (latidos/minuto) en la fase POST agrupando por instalación (DLR o MEDES)

	TOTAL (42)	DLR (22)	MEDES (20)	p valor
PRE_HR	57.42 ± 7.39	56.75 ± 8.14	58.88 ± 5.51	8e-01
HDT21_HR	57.45 ± 7.65	57.79 ± 8.11	56.73 ± 6.91	6e-01
HDT57_HR	59.09 ± 7.54	58.55 ± 7.86	60.28 ± 7.01	6e-01
POST_HR	72.99 ± 8.74	72.88 ± 9.82	73.23 ± 6.18	1e+00
PRE_HRmed_H1	59.86 ± 9.48	53.71 ± 6.61	66.63 ± 7.35	7e-04
PRE_HRmed_H2	55.80 ± 7.18	53.43 ± 6.91	58.17 ± 6.98	3e-01
PRE_HRmed_H3	54.99 ± 7.64	53.86 ± 8.81	56.24 ± 6.37	6e-01
PRE_HRmed_H4	54.64 ± 7.39	53.63 ± 7.57	55.75 ± 7.43	9e-01
PRE_HRmed_H5	55.04 ± 8.74	54.32 ± 9.43	55.85 ± 8.46	1e+00
PRE_HRmed_H6	53.53 ± 7.73	52.29 ± 7.91	55.08 ± 7.71	8e-01
PRE_HRmed_H7	56.56 ± 6.73	56.48 ± 6.66	56.66 ± 7.33	9e-01
HDT21_HRmed_H1	59.86 ± 9.33	57.31 ± 8.30	62.67 ± 10.01	4e-01
HDT21_HRmed_H2	56.00 ± 6.85	54.28 ± 6.67	57.90 ± 6.88	2e-01
HDT21_HRmed_H3	54.59 ± 7.25	53.95 ± 7.83	55.29 ± 6.91	1e+00
HDT21_HRmed_H4	53.83 ± 5.83	53.37 ± 6.40	54.40 ± 5.37	8e-01
HDT21_HRmed_H5	53.81 ± 6.35	53.71 ± 6.95	53.92 ± 6.00	9e-01
HDT21_HRmed_H6	54.07 ± 7.08	54.13 ± 8.21	54.01 ± 6.19	9e-01
HDT21_HRmed_H7	55.11 ± 7.61	55.65 ± 9.55	54.58 ± 5.50	7e-01
HDT57_HRmed_H1	64.32 ± 9.62	61.70 ± 10.53	67.20 ± 8.06	2e-01
HDT57_HRmed_H2	58.29 ± 7.91	56.69 ± 7.62	60.04 ± 8.25	4e-01
HDT57_HRmed_H3	58.18 ± 6.88	57.39 ± 6.35	59.05 ± 7.66	8e-01
HDT57_HRmed_H4	57.07 ± 6.54	56.94 ± 6.63	57.20 ± 6.81	8e-01
HDT57_HRmed_H5	58.68 ± 6.58	58.68 ± 5.62	58.68 ± 7.65	7e-01
HDT57_HRmed_H6	56.78 ± 7.41	55.36 ± 7.59	58.19 ± 7.34	8e-01
HDT57_HRmed_H7	57.05 ± 7.95	56.77 ± 9.23	57.32 ± 6.93	9e-01
POST_HRmed_H1	84.91 ± 9.76	84.45 ± 9.46	85.42 ± 10.57	7e-01
POST_HRmed_H2	77.05 ± 8.79	78.27 ± 10.35	75.70 ± 6.99	7e-01
POST_HRmed_H3	74.66 ± 7.84	76.03 ± 8.87	73.15 ± 6.66	3e-01
POST_HRmed_H4	70.59 ± 7.93	71.66 ± 9.07	69.42 ± 6.74	5e-01
POST_HRmed_H5	69.26 ± 7.02	70.55 ± 8.09	67.83 ± 5.70	4e-01
POST_HRmed_H6	67.57 ± 6.12	68.48 ± 6.98	66.56 ± 5.21	5e-01
POST_HRmed_H7	66.68 ± 7.03	67.80 ± 8.64	65.45 ± 4.87	4e-01

Tabla A.1: media y desviación estándar para el ritmo cardíaco y ritmo cardiaco mediano por hora (latidos/minuto) agrupando por instalacion (DLR o MEDES). Rojo: p <0.05

A.2 Análisis por el sufrimiento o no de un síncope

	TOTAL (42)	SINCOPE (7)	NO_SINCOPE (35)	p valor
PRE_PRD_baseline	1.01 ± 0.55	0.99 ± 0.73	1.01 ± 0.53	4e-01
PRE_PRD_onset	1.59 ± 1.04	1.25 ± 1.01	1.65 ± 1.05	3e-01
PRE_PRD_end	1.53 ± 1.13	1.09 ± 0.83	1.61 ± 1.17	2e-01
POST_PRD_baseline	1.06 ± 0.43	0.82 ± 0.20	1.12 ± 0.45	6e-02
POST_PRD_onset	1.53 ± 0.73	1.06 ± 0.28	1.63 ± 0.76	4e-02
POST_PRD_end	1.17 ± 0.47	1.04 ± 0.24	1.20 ± 0.51	6e-01

Tabla A.2: media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase PRE. Rojo: $p < 0.05$

	TOTAL (42)	SINCOPE (29)	NO_SINCOPE (12)	p valor
PRE_HR	57.42 ± 7.39	58.81 ± 5.14	54.51 ± 10.76	5e-01
HDT21_HR	57.45 ± 7.65	57.82 ± 5.46	56.69 ± 11.45	8e-01
HDT57_HR	59.09 ± 7.54	58.82 ± 5.77	59.47 ± 11.00	9e-01
POST_HR	72.99 ± 8.74	73.84 ± 9.04	70.32 ± 7.96	2e-01
PRE_HRmed_H1	59.86 ± 9.48	60.58 ± 8.84	58.36 ± 12.33	9e-01
PRE_HRmed_H2	55.80 ± 7.18	57.62 ± 6.71	51.75 ± 7.73	4e-01
PRE_HRmed_H3	54.99 ± 7.64	56.94 ± 7.24	50.00 ± 6.87	2e-01
PRE_HRmed_H4	54.64 ± 7.39	57.19 ± 6.66	48.65 ± 6.50	6e-02
PRE_HRmed_H5	55.04 ± 8.74	59.68 ± 7.27	47.17 ± 5.64	2e-02
PRE_HRmed_H6	53.53 ± 7.73	56.54 ± 7.34	47.66 ± 5.74	6e-02
PRE_HRmed_H7	56.56 ± 6.73	58.78 ± 6.53	50.75 ± 4.64	1e-01
HDT21_HRmed_H1	59.86 ± 9.33	62.60 ± 7.84	52.88 ± 10.32	2e-01
HDT21_HRmed_H2	56.00 ± 6.85	58.52 ± 5.30	49.95 ± 7.28	1e-01
HDT21_HRmed_H3	54.59 ± 7.25	57.00 ± 6.48	48.72 ± 6.56	1e-01
HDT21_HRmed_H4	53.83 ± 5.83	55.19 ± 5.51	49.62 ± 5.74	3e-01
HDT21_HRmed_H5	53.81 ± 6.35	55.89 ± 5.45	48.20 ± 5.49	4e-02
HDT21_HRmed_H6	54.07 ± 7.08	56.70 ± 6.25	48.22 ± 6.10	6e-02
HDT21_HRmed_H7	55.11 ± 7.61	57.77 ± 6.88	49.27 ± 6.86	2e-01
HDT57_HRmed_H1	64.32 ± 9.62	65.28 ± 8.90	60.87 ± 11.68	4e-01
HDT57_HRmed_H2	58.29 ± 7.91	60.34 ± 7.64	52.89 ± 7.00	1e-01
HDT57_HRmed_H3	58.18 ± 6.88	60.75 ± 5.52	52.32 ± 7.08	8e-02
HDT57_HRmed_H4	57.07 ± 6.54	59.61 ± 5.86	51.74 ± 5.39	5e-02
HDT57_HRmed_H5	58.68 ± 6.58	60.59 ± 6.93	54.14 ± 3.48	1e-01
HDT57_HRmed_H6	56.78 ± 7.41	59.06 ± 6.74	51.48 ± 7.19	2e-01
HDT57_HRmed_H7	57.05 ± 7.95	59.30 ± 7.52	52.05 ± 7.81	2e-01
POST_HRmed_H1	84.91 ± 9.76	86.96 ± 10.49	79.45 ± 6.66	2e-01
POST_HRmed_H2	77.05 ± 8.79	79.15 ± 8.69	70.87 ± 6.55	5e-02
POST_HRmed_H3	74.66 ± 7.84	76.46 ± 7.57	69.26 ± 6.52	6e-02
POST_HRmed_H4	70.59 ± 7.93	72.30 ± 7.10	65.41 ± 8.33	9e-02
POST_HRmed_H5	69.26 ± 7.02	71.30 ± 6.19	63.39 ± 5.98	3e-02
POST_HRmed_H6	67.57 ± 6.12	69.22 ± 5.24	62.43 ± 5.26	2e-02
POST_HRmed_H7	66.68 ± 7.03	68.82 ± 6.31	60.79 ± 5.83	2e-02

Tabla A.3: media y desviación estándar para el ritmo cardiaco y el ritmo cardiaco mediano por hora (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST.
Rojo: p value <0.05

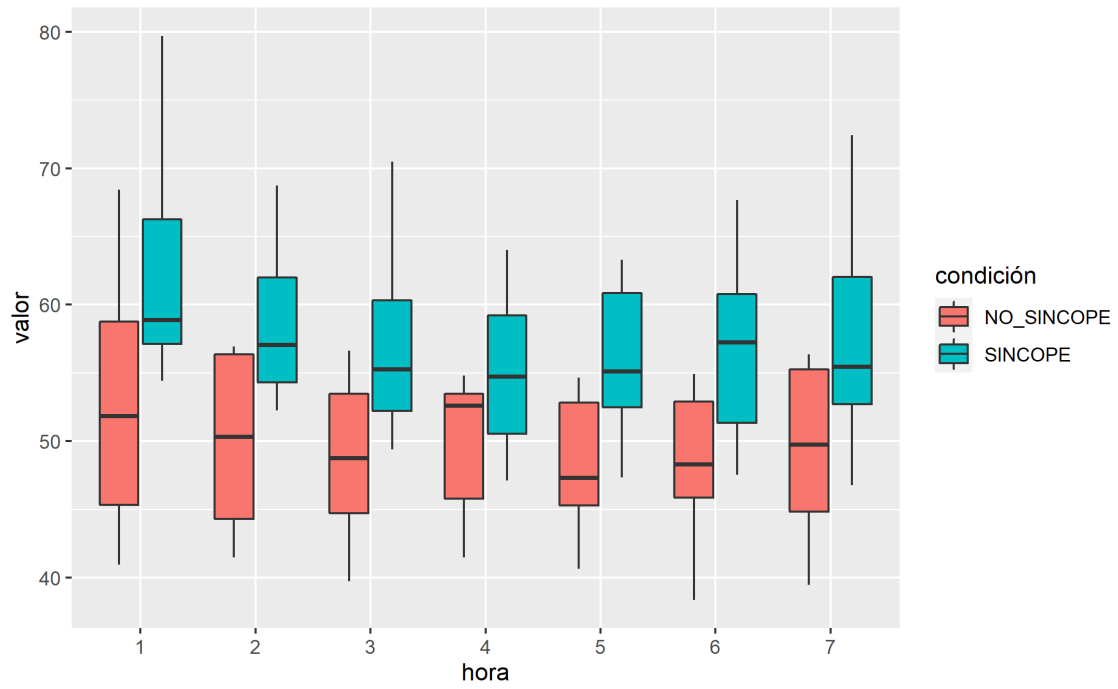


Figura A.5: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST

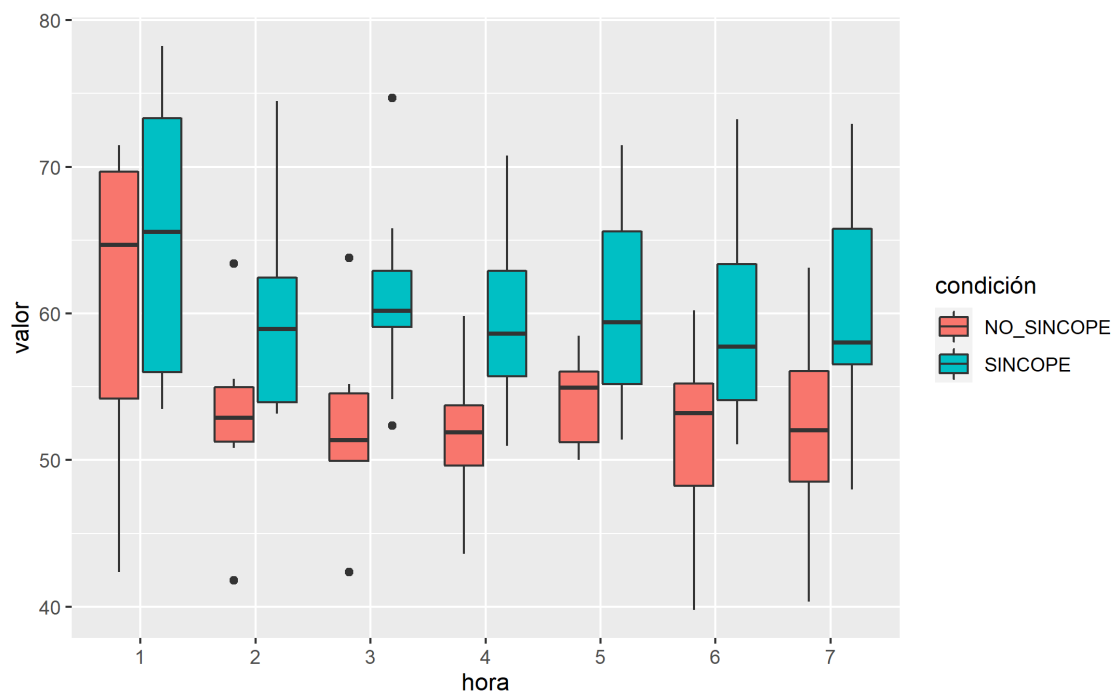


Figura A.6: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de un síncope en la fase POST

A.3 Análisis por el sufrimiento o no de latidos prematuros

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUROS (17)	NO_LATIDOS_PREMATUROS (25)	p valor
PRE_PRD_baseline	1.01 ± 0.55	1.00 ± 0.34	1.01 ± 0.68	3e-01
PRE_PRD_onset	1.59 ± 1.04	1.72 ± 1.22	1.52 ± 0.94	6e-01
PRE_PRD_end	1.53 ± 1.13	1.63 ± 1.24	1.46 ± 1.07	5e-01
POST_PRD_baseline	1.06 ± 0.43	1.03 ± 0.46	1.09 ± 0.41	4e-01
POST_PRD_onset	1.53 ± 0.73	1.53 ± 0.49	1.54 ± 0.88	5e-01
POST_PRD_end	1.17 ± 0.47	1.40 ± 0.54	0.98 ± 0.32	7e-03

Tabla A.4: media y desviación estándar para PRD (grados) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUROS (17)	NO_LATIDOS_PREMATUROS (25)	p valor
PRE_LFn_baseline	0.67 ± 0.15	0.63 ± 0.16	0.70 ± 0.15	2e-01
PRE_LFn_onset	0.86 ± 0.08	0.87 ± 0.06	0.86 ± 0.09	7e-01
PRE_LFn_end	0.86 ± 0.09	0.88 ± 0.07	0.84 ± 0.10	4e-02
POST_LFn_baseline	0.77 ± 0.12	0.73 ± 0.14	0.79 ± 0.09	2e-01
POST_LFn_onset	0.87 ± 0.06	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.06	9e-01
POST_LFn_end	0.86 ± 0.08	0.88 ± 0.06	0.86 ± 0.09	6e-01

Tabla A.5: media y desviación estándar para LFn (u.n.) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUROS (17)	NO_LATIDOS_PREMATUROS (25)	p valor
PRE_LF_HF_baseline	3.07 ± 2.30	2.52 ± 1.80	3.45 ± 2.55	2e-01
PRE_LF_HF_onset	9.30 ± 6.73	9.23 ± 5.13	9.36 ± 7.73	7e-01
PRE_LF_HF_end	8.43 ± 5.26	10.45 ± 6.10	7.06 ± 4.21	4e-02
POST_LF_HF_baseline	4.58 ± 2.85	4.28 ± 3.39	4.83 ± 2.40	3e-01
POST_LF_HF_onset	8.44 ± 5.30	9.53 ± 7.28	7.67 ± 3.24	9e-01
POST_LF_HF_end	8.72 ± 5.31	9.51 ± 6.48	8.16 ± 4.36	7e-01

Tabla A.6: media y desviación estándar para LF_HF agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUROS (17)	NO_LATIDOS_PREMATUROS (25)	p valor
PRE_HFn_baseline	0.33 ± 0.15	0.37 ± 0.16	0.30 ± 0.15	2e-01
PRE_HFn_onset	0.14 ± 0.08	0.13 ± 0.06	0.14 ± 0.09	7e-01
PRE_HFn_end	0.14 ± 0.09	0.12 ± 0.07	0.16 ± 0.10	4e-02
POST_HFn_baseline	0.23 ± 0.12	0.27 ± 0.14	0.21 ± 0.09	2e-01
POST_HFn_onset	0.13 ± 0.06	0.13 ± 0.07	0.13 ± 0.06	9e-01
POST_HFn_end	0.14 ± 0.08	0.12 ± 0.06	0.14 ± 0.09	6e-01

Tabla A.7: media y desviación estándar para HFn (u.n.) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

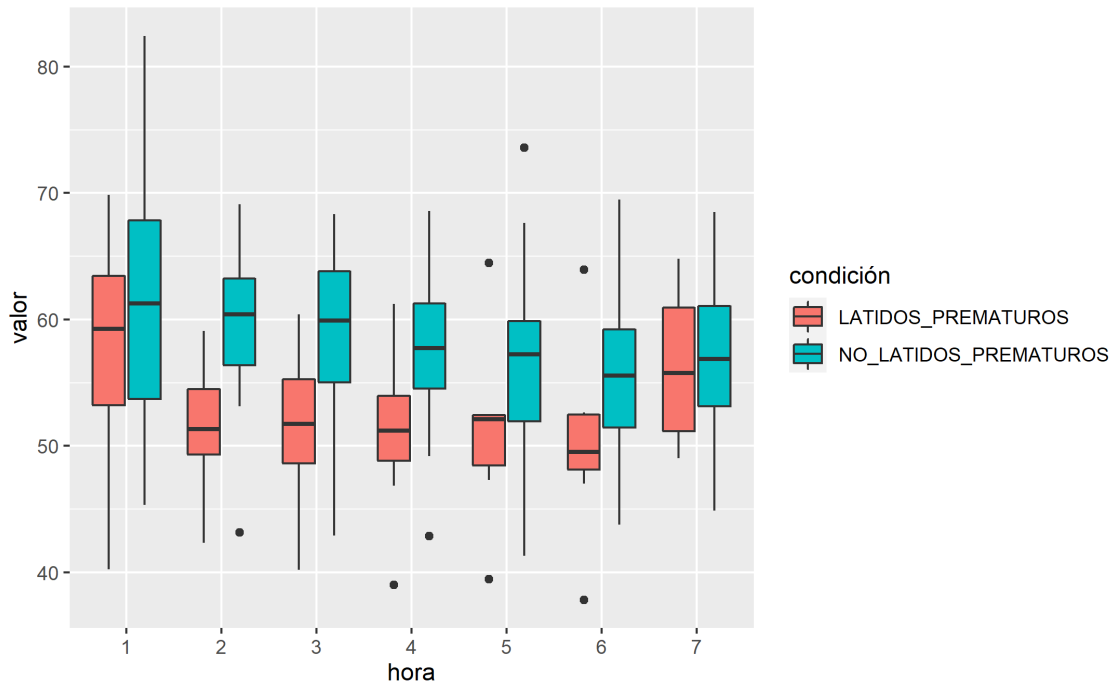


Figura A.7: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

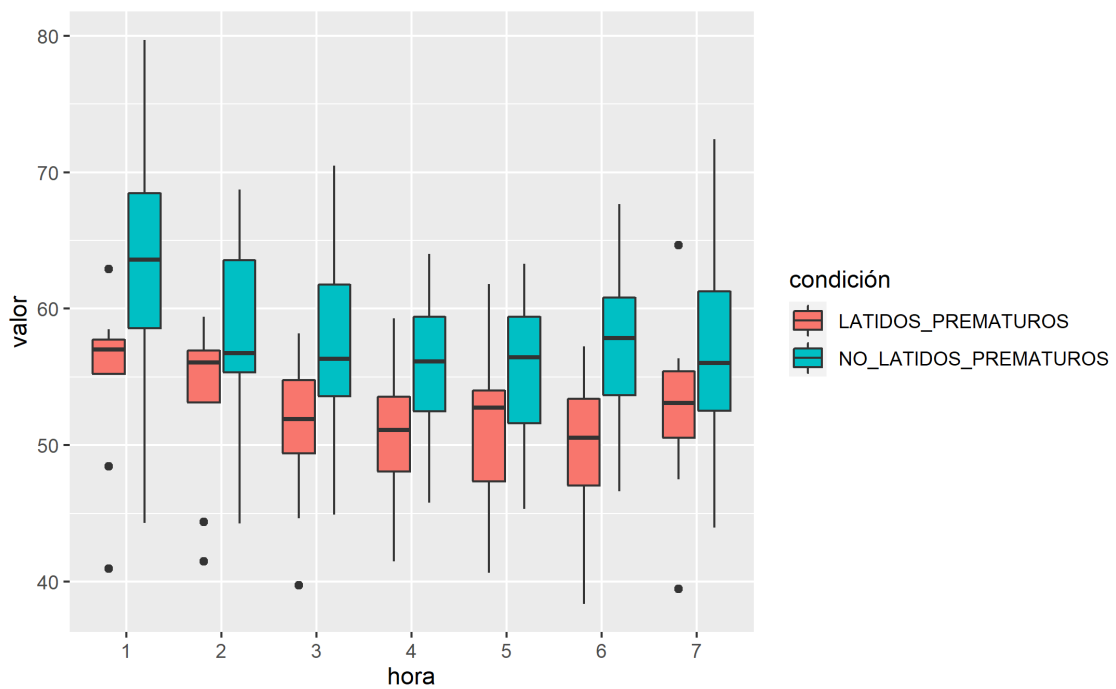


Figura A.8: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

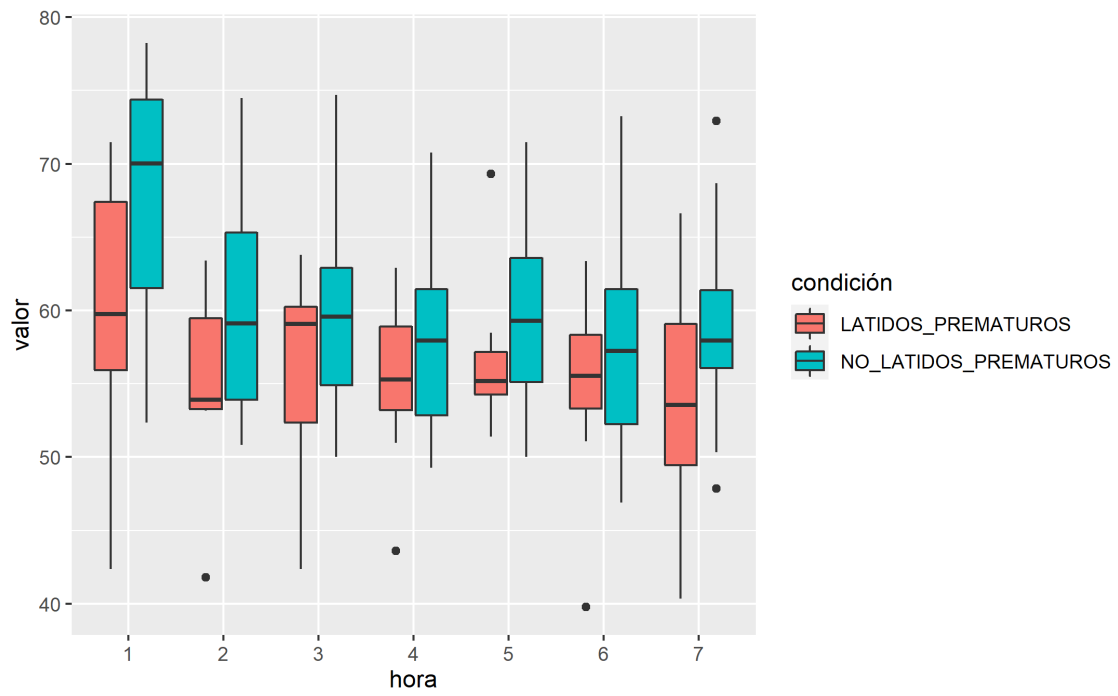


Figura A.9: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

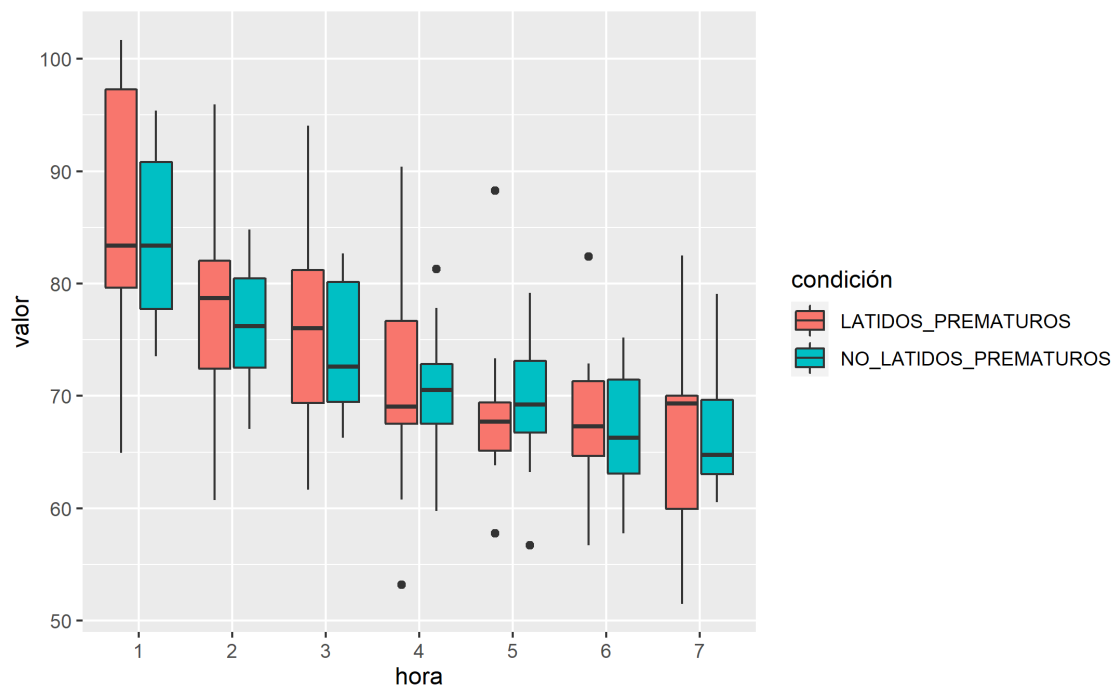


Figura A.10: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase PRE

	TOTAL (42)	LATIDOS_PREMATUROS (12)	NO_LATIDOS_PREMATUROS (30)	p valor
PRE_HR	57.42 ± 7.39	57.68 ± 5.79	57.31 ± 8.05	8e-01
HDT21_HR	57.45 ± 7.65	53.95 ± 4.42	58.88 ± 8.29	4e-02
HDT57_HR	59.09 ± 7.54	58.01 ± 7.48	59.51 ± 7.68	5e-01
POST_HR	72.99 ± 8.74	72.67 ± 11.25	73.11 ± 7.85	8e-01
PRE_HRmed_H1	59.86 ± 9.48	60.29 ± 5.71	59.65 ± 11.09	9e-01
PRE_HRmed_H2	55.80 ± 7.18	56.43 ± 6.59	55.46 ± 7.72	1e+00
PRE_HRmed_H3	54.99 ± 7.64	53.49 ± 4.68	55.68 ± 8.76	5e-01
PRE_HRmed_H4	54.64 ± 7.39	54.42 ± 7.07	54.75 ± 7.81	6e-01
PRE_HRmed_H5	55.04 ± 8.74	55.34 ± 6.14	54.92 ± 9.87	9e-01
PRE_HRmed_H6	53.53 ± 7.73	53.55 ± 6.39	53.52 ± 8.59	9e-01
PRE_HRmed_H7	56.56 ± 6.73	57.00 ± 6.34	56.28 ± 7.34	9e-01
HDT21_HRmed_H1	59.86 ± 9.33	60.71 ± 7.54	59.44 ± 10.35	8e-01
HDT21_HRmed_H2	56.00 ± 6.85	57.24 ± 4.49	55.38 ± 7.86	7e-01
HDT21_HRmed_H3	54.59 ± 7.25	54.42 ± 5.04	54.67 ± 8.31	7e-01
HDT21_HRmed_H4	53.83 ± 5.83	53.55 ± 5.78	53.99 ± 6.08	7e-01
HDT21_HRmed_H5	53.81 ± 6.35	53.49 ± 6.41	53.97 ± 6.56	6e-01
HDT21_HRmed_H6	54.07 ± 7.08	52.72 ± 5.68	54.80 ± 7.84	4e-01
HDT21_HRmed_H7	55.11 ± 7.61	55.39 ± 6.62	54.99 ± 8.22	9e-01
HDT57_HRmed_H1	64.32 ± 9.62	63.46 ± 7.91	64.75 ± 10.63	6e-01
HDT57_HRmed_H2	58.29 ± 7.91	57.05 ± 3.88	58.91 ± 9.39	1e+00
HDT57_HRmed_H3	58.18 ± 6.88	58.53 ± 4.60	58.00 ± 7.93	8e-01
HDT57_HRmed_H4	57.07 ± 6.54	56.13 ± 4.80	57.47 ± 7.29	7e-01
HDT57_HRmed_H5	58.68 ± 6.58	59.61 ± 8.26	58.24 ± 5.99	9e-01
HDT57_HRmed_H6	56.78 ± 7.41	56.79 ± 4.99	56.77 ± 8.41	9e-01
HDT57_HRmed_H7	57.05 ± 7.95	55.74 ± 7.18	57.75 ± 8.53	6e-01
POST_HRmed_H1	84.91 ± 9.76	87.11 ± 12.90	83.81 ± 8.12	3e-01
POST_HRmed_H2	77.05 ± 8.79	79.52 ± 12.17	75.81 ± 6.75	4e-01
POST_HRmed_H3	74.66 ± 7.84	77.23 ± 10.56	73.38 ± 6.15	5e-01
POST_HRmed_H4	70.59 ± 7.93	72.81 ± 9.86	69.48 ± 6.91	7e-01
POST_HRmed_H5	69.26 ± 7.02	71.12 ± 8.48	68.32 ± 6.31	8e-01
POST_HRmed_H6	67.57 ± 6.12	67.98 ± 7.03	67.36 ± 5.89	8e-01
POST_HRmed_H7	66.68 ± 7.03	67.93 ± 7.62	66.06 ± 6.93	8e-01

Tabla A.8: ritmo cardiaco (latidos/minuto) agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST

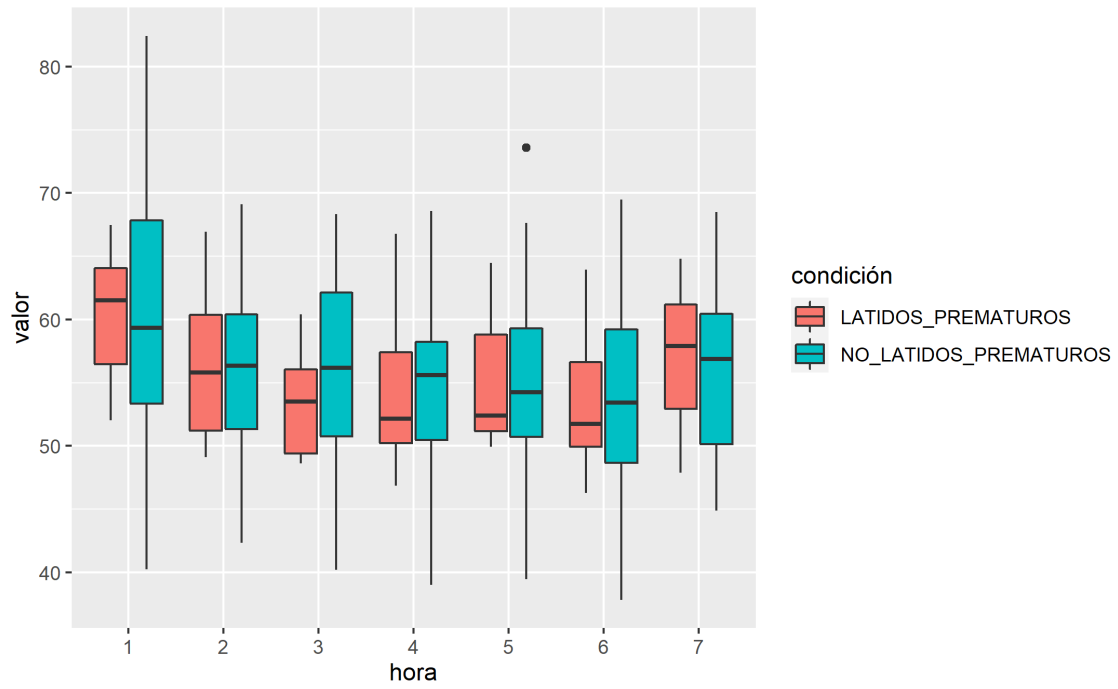


Figura A.11: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase PRE agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST

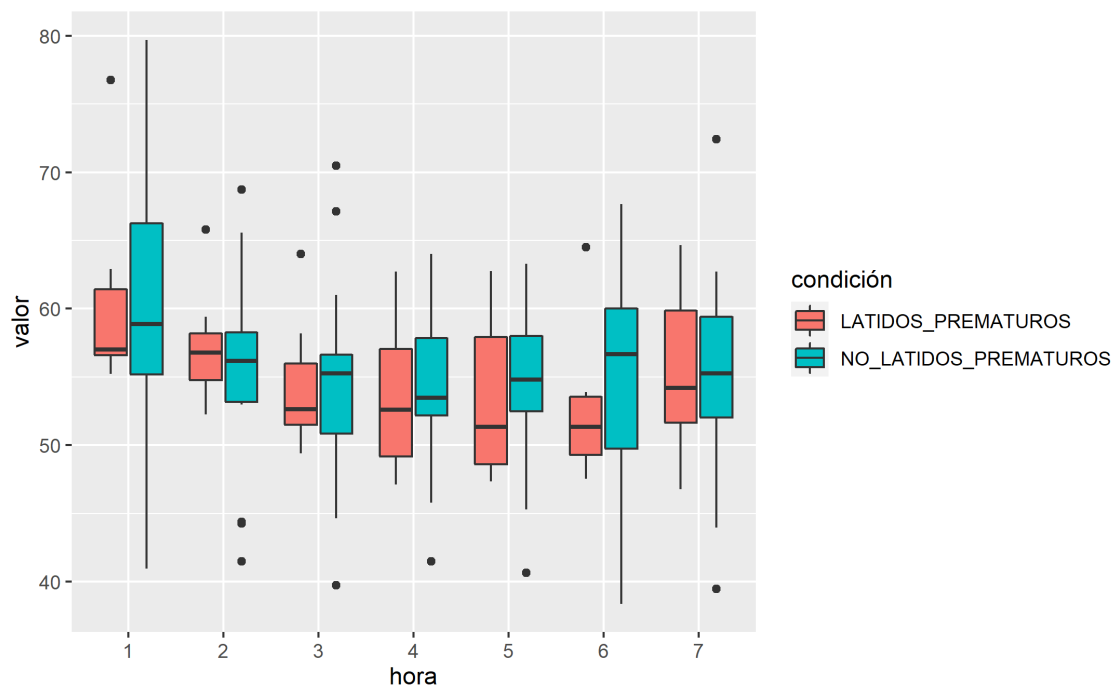


Figura A.12: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT21 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST

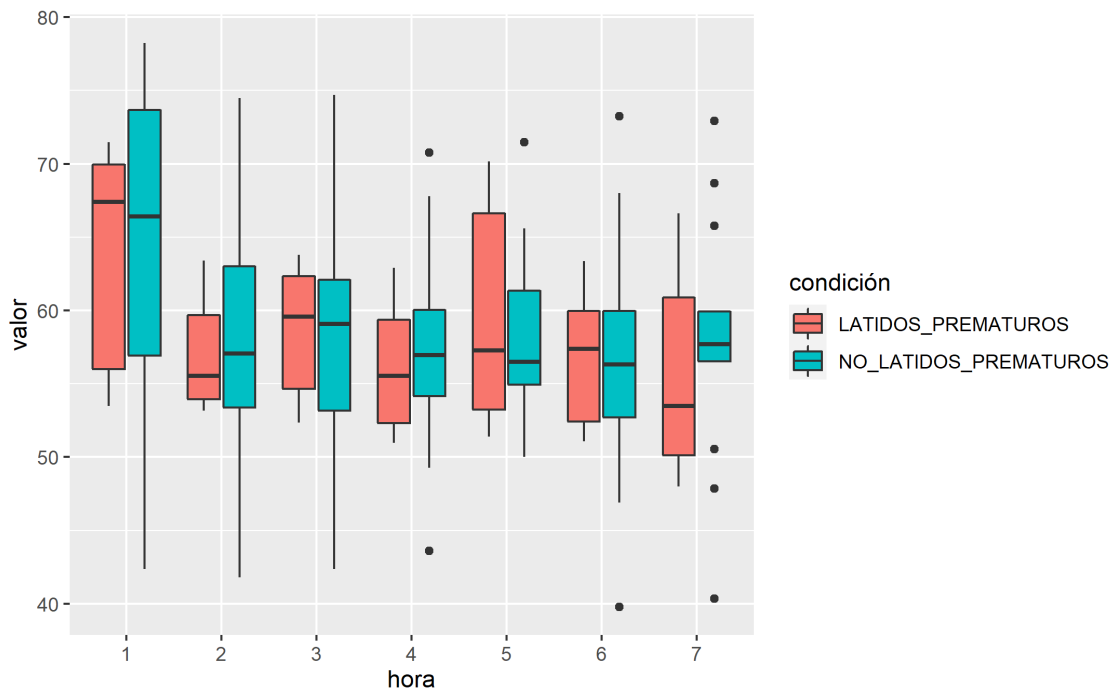


Figura A.13: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase HDT57 agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST

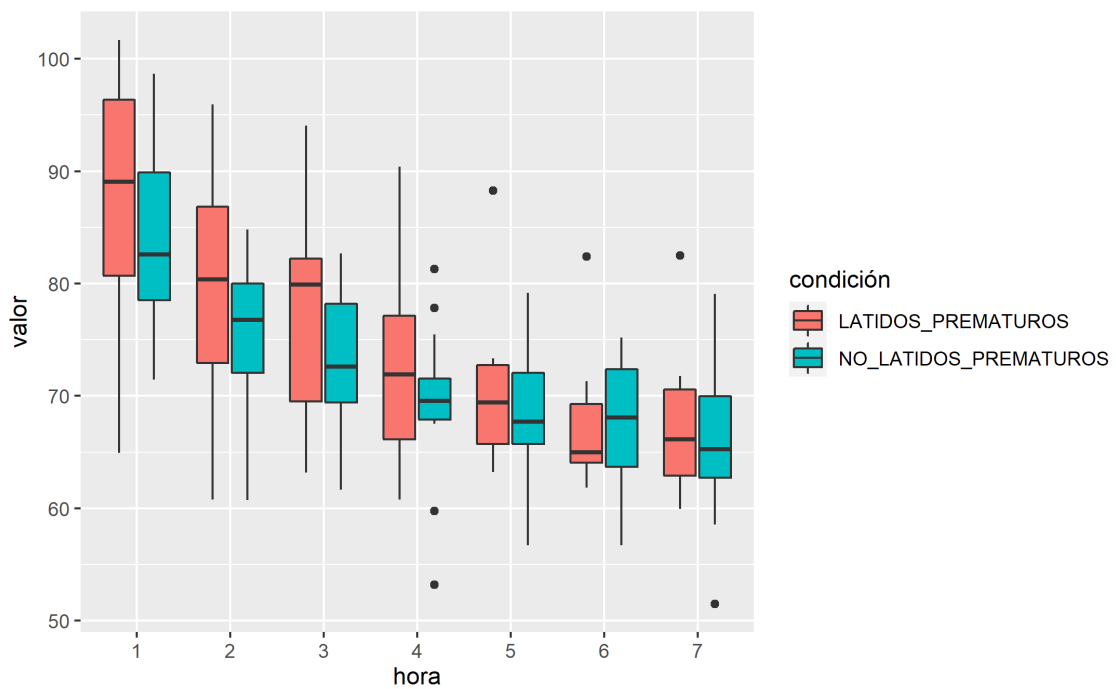


Figura A.14: ritmo cardiaco por hora (latidos/minuto) en la fase POST agrupando según el padecimiento o no de latidos prematuros en la fase POST