



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado de Ingeniería Biomédica

**ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA
FRECUENCIA CARDÍACA EN MUJERES
EMBARAZADAS DE PRIMER TRIMESTRE TRATADAS
CON METFORMINA**

Tesis que presenta
Ing. Ana Delia Sorí Martínez
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesores:

Dr. Miguel Ángel Peña Castillo
Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González

Sinodales:

Dra. Claudia Lerma González
Dr. Mario Guzmán Huerta
Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

13 de abril de 2018
Ciudad de México

DEDICATORIA

***A mis padres por ser el motor impulsor y el apoyo para alcanzar todas mis metas;
a mi Guingui porque es la mejor abuela del mundo; a mi hermana Ana Sofía que
cada día me inspira a ser su mejor modelo a seguir y a mi abuelo Rubio que
desde donde este sé que siempre será mi ángel guardián***

AGRADECIMIENTOS

*A mis padres que sin ellos no hubiera llegado hasta aquí, por su apoyo, amor y comprensión,
gracias por convertirme en quien soy.*

A mi abuela por su infinito amor.

A mi hermana por ser mi fiel amiga y compañera.

*A mis asesores la Dra. Jatziri Gaitán y el Dr. Miguel Ángel Peña por sus enseñanzas y apoyo
incondicional.*

A mi prima Nadia por siempre estar ahí cuando lo necesite.

A Nemecio quien me mostró que, aunque todo este de cabeza, no hay que darse por vencido.

Al Dr. Ramón por su infinita ayuda e interés en mi proyecto.

*A Giselle, Lalo y Gaby no me alcanzan las palabras para agradecerles, gracias por hacerme
parte de su familia.*

A mis tíos y familia en Cuba por brindarme apoyo y cariño en todo momento.

A mis amigas Tai, Lissy y Ane por todo su apoyo desde el inicio de esta travesía.

A Rafa por poner todos sus conocimientos a mi disposición.

*A los compañeros del posgrado de Ingeniería Biomédica en especial a Blanca, Javier, Gerardo,
Oliver, Arturo, Martin, Usiel y los que faltan, gracias por siempre todo.*

A los chicos del Laboratorio de Fisiología Humana por permitirme ser parte de esa gran familia.

A los doctores del INPER en especial a la Dra. Scarlett y el Dr. Alán.

*A mis sinodales la Dra. Lerma y el Dr. Guzmán por el interés en mi proyecto y los
conocimientos brindados.*

A la maestra Iseo por su ayuda desde la hora cero.

A las pacientes que colaboraron en este estudio.

A mis amigos de siempre.

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y a la Universidad Autónoma
Metropolitana (UAM-I).*

*Y a todos los que de alguna forma u otra me han brindado su apoyo en
todo este tiempo.*

Mil gracias.

RESUMEN

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se correlaciona con adaptaciones fisiológicas a cambios en el medio interno, externo y a la presencia de enfermedades. La VFC refleja las interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA) (simpático y parasimpático) y el sistema cardiovascular. La determinación adecuada de la VFC es un predictor del funcionamiento del sistema nervioso autónomo., en mujeres gestantes con patologías como *diabetes mellitus*, resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos o el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

La metformina es un fármaco hipoglucemiante utilizado en la actualidad con resultados para el tratamiento en varias patologías, incluyendo la *diabetes mellitus* y el SOP.

En esta investigación se evaluó el efecto de la metformina en los índices de VFC en mujeres embarazadas en el primer trimestre, en patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o afectadas por SOP. Para ello se seleccionaron tres grupos de mujeres embarazadas entre las semanas 11 y 14. En el primer grupo se incluyeron pacientes con estas patologías y sin tratamiento de metformina (SM) (n=10), el cual se dividió en dos subgrupos, uno con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos como *diabetes mellitus*, resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos (SM_D) y otro subgrupo compuesto por pacientes con SOP (SM_S). El segundo grupo estuvo formado por pacientes con las patologías y tratadas con metformina (CM) (n=27), igualmente se dividió en dos subgrupos uno con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos (CM_D) y otro con pacientes con SOP (CM_S). En el tercer grupo se incluyeron las pacientes controles (C) (n=20), sin las patologías estudiadas y sin tratamiento con metformina.

La comparación de los índices de VFC entre grupos se realizó mediante las pruebas estadísticas de ANOVA y Kruskal Wallis por contrastes y considerando la edad materna como cofactor.

Los resultados en el grupo de embarazadas con las patologías estudiadas y sin tratar con metformina, respecto al grupo control, mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.10$) en el índice de desviación estándar de los intervalos RR (SDRR), con una disminución en el grupo de pacientes con SOP. El resto de los índices de VFC no mostraron diferencias.

Por otra parte, las pacientes con SOP tratadas con metformina presentaron mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca, con un aumento en los índices: desviación estándar de los intervalos RR (SDRR), raíz cuadrática media de la suma de las diferencias entre intervalos RR consecutivos (RMSSD), porcentaje de intervalos sucesivos de RR que difieren en más de 50 ms (pNN50) y potencia absoluta de la banda de alta frecuencia ($HF(ms^2)$), además una disminución en el exponente de escalamiento a corto plazo (α_1).

Se concluye que las pacientes con SOP cuando son tratadas con metformina muestran un aumento significativo de la VFC, con una tendencia parasimpática. Sin embargo, no se encontró un efecto de la metformina en los índices de VFC en las patologías con deficiencia en el metabolismo de los carbohidratos. Estos resultados aportan elementos para profundizar el conocimiento del efecto de la metformina en los índices de VFC en pacientes embarazadas de primer trimestre con las patologías estudiadas.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1: Índices en el dominio del tiempo para determinar la VFC.	6
Tabla 2: Índices en el dominio de la frecuencia para determinar la VFC.	8
Tabla 3: Valores de media \pm desviación estándar y nivel de significancia de los índices de la VFC con distribución normal para los Grupos SM y C	33
Tabla 4: Valores de mediana (percentil 25 - percentil 75) y nivel de significancia de los índices de la VFC sin distribución normal para los Grupos SM y C.	33
Tabla 5: Valores de media \pm desviación estándar y mediana (percentil 25 - percentil 75) de edad e índice de masa corporal (IMC).	35
Tabla 6: Análisis comparativo de la edad materna y el IMC en las pacientes de los grupos SM y CM.....	36
Tabla 7: Valores medios \pm desviación estándar para los índices con distribución normal, mediana (percentiles 25 – percentil 75) para los índices sin distribución normal, y análisis comparativo de los índices de VFC.....	37

Figuras

Figura 1: Señal ECG con intervalos R-R en milisegundos.	4
Figura 2: Diagrama de flujo de la metodología del estudio.	27
Figura 3: Diagrama que muestra los puntos de colocación de los electrodos.....	30

ÍNDICE

RESUMEN	iii
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	v
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	4
2.1- Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)	4
2.2- Métodos para evaluar la VFC.....	5
2.2.1 - Métodos en el dominio del tiempo	6
2.2.2 - Métodos en el dominio de la frecuencia	7
2.2.3 - Métodos fractales	8
2.2.3.1 - Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)	9
2.2.3.2 - Exponentes de escalamiento de magnitud y signo.	11
2.2.3.2.1- Análisis DFA de magnitud y signo.....	12
2.3- Patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos	13
2.3.1- <i>Diabetes mellitus</i> (DM)	13
2.3.2- Resistencia a la insulina (RI)	15
2.3.3- Intolerancia a los carbohidratos (ICHOS)	15
2.4- Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)	15
2.5- Embarazo.....	16
2.5.1- Relación entre el embarazo y las patologías con deficiencias en el metabolismo de los carbohidratos	16
2.5.2- Relación entre el embarazo y el SOP.....	17
2.6- Metformina	18
2.6.1- Utilización de la metformina en patologías con deficiencias en el metabolismo de los carbohidratos	18

2.6.2- Utilización de la metformina en el tratamiento del SOP	19
2.6.3- Utilización de la metformina durante el embarazo	20
2.7- VFC, patologías, embarazo y el efecto de la metformina	20
CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	24
3.1- Planteamiento y justificación del problema	24
3.1.1- Justificación	24
3.1.2- Problema científico	25
3.2- Hipótesis	26
3.3- Objetivo general	26
3.4- Objetivos específicos	26
CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA	27
4.1- Selección de la población de estudio	27
4.2- Protocolo de registro	29
4.3- Procesamiento y filtrado de las señales	30
4.3.1- Análisis en el dominio del tiempo.	30
4.3.2- Análisis en el dominio de la frecuencia	31
4.3.3- Análisis no lineal	31
4.4- Análisis Estadístico	31
CAPÍTULO 5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
5.1- Estudio preliminar	33
5.2- Estudio entre los grupos SM y CM	35
5.2.1- Comparación de los índices edad materna e IMC	35
5.2.2- Comportamiento de los índices de VFC	37
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES	41
CAPÍTULO 7: LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS	42

7.1- Limitaciones	42
7.2- Perspectivas	42
REFERENCIAS.....	43
ANEXOS	54
ANEXO I: GRÁFICAS DE LA EDAD MATERNA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL .	55
ANEXO II: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC EN EL DOMINIO DEL TIEMPO .	56
ANEXO III: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA.....	57
ANEXO IV: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC NO LINEALES.....	58

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona que regula la velocidad de consumo de la glucosa en las células de múltiples tejidos, incluidos el corazón, el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La resistencia a la insulina (RI), es una alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina. Ocurre principalmente como resultado de la obesidad, una consecuencia del exceso calórico, la inactividad física, la genética y la edad. Está asociada con muchas afecciones médicas graves, como *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 [1]. La DM es un trastorno metabólico de etiología múltiple, caracterizada por hiperglucemia crónica debido a un defecto en la producción de insulina, en la acción de la insulina o en ambos. Los criterios diagnósticos y la clasificación de la DM y otras categorías de intolerancia a la glucosa actualmente utilizados en la mayoría de los países, son los recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2].

La DM se presenta con síntomas graves y se caracteriza por la intolerancia a los Carbohidratos (ICHOS) con una pronunciada tendencia a la cetoacidosis [3]. En el embarazo producto del estrés metabólico la intolerancia a los carbohidratos también suele ser una afección temporal [4]. En estas patologías existe una alteración de la VFC con un predominio simpático considerado como un signo de alteración en el sistema nervioso autónomo (SNA) [5].

Por otra parte, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una afección endocrina con secuelas reproductivas y se ha asociado con riesgos a la salud a largo plazo. Muchas de las características comunes del SOP, son la obesidad, hiperinsulinemia y la apnea obstructiva del sueño, asociadas a hiperactividad simpática crónica, y se sugiere que esta excitación simpática puede estar involucrada en el origen de esta patología [6].

Tanto el SOP como la DM tienen en común el uso de la metformina como parte de su tratamiento. La metformina es el hipoglucemiante oral prescrito con más frecuencia en el mundo [7], fundamentalmente por su eficacia para contrarrestar los

efectos de la DM. Este medicamento además de utilizarse en el tratamiento de la DM y el SOP se emplea en el tratamiento y prevención del cáncer y la hipertensión gestacional [7].

El efecto de la metformina puede mejorar el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina [8] lo que respalda su uso en la prevención de la DM y en pacientes con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos [9].

Para reducir riesgos en embarazadas diabéticas se ha comparado también el efecto de la metformina con la insulina o la glibenclamida siendo más eficaz la metformina, [10] fundamentalmente porque produce una disminución significativa del peso materno, con una tendencia a disminuir la tasa de hipoglucemia neonatal y de hipertensión inducida por embarazo [11].

En mujeres afectadas por SOP, este medicamento ha demostrado ser seguro y efectivo en la inducción de la ovulación, con efectos positivos en el peso corporal, cuando se acompaña de un programa de ejercicios. Se conoce también que reduce la glucosa en ayunas y los niveles de testosterona libre, dando como resultado una mejora significativa de las manifestaciones clínicas como acné, frecuente en mujeres adolescentes y a menudo asociado con ciclos menstruales irregulares [12].

En el embarazo los cambios en las hormonas como el lactógeno placentario, la progesterona, la prolactina, el cortisol y el factor de necrosis tumoral-alfa, antagonizan los efectos de la insulina, desencadenando un estado de resistencia a la insulina, y aumentan los requerimientos de insulina [13]. Estos procesos pueden ser regulados por la administración de metformina, que reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis, incrementando la sensibilidad a la insulina y mejorando la captación y utilización de glucosa periférica y retrasa la absorción intestinal de glucosa [14].

Estudios hemodinámicos durante el embarazo sugieren que la actividad nerviosa autónoma en las primeras etapas del embarazo es diferente del estado previo al embarazo [15].

Este trabajo se enfoca en el efecto de la metformina estudiado a través de los índices de VFC en embarazadas de primer trimestre en reposo con patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos (DM, RI e ICHOS) o con SOP, para establecer hipótesis sobre la modulación autonómica de estas pacientes.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1- Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se define como la fluctuación en los intervalos de tiempo de los latidos cardíacos adyacentes o consecutivos [16].

Entre otros factores, refleja las interacciones entre el SNA y el aparato cardiovascular que funcionan como un lazo de control retroalimentado. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al SNA para generar respuestas involuntarias, que alteran la frecuencia cardíaca y otros parámetros cardiovasculares [17].

La VFC permite estimar el equilibrio entre las acciones de los mediadores simpáticos (epinefrina y norepinefrina) y el parasimpático (acetilcolina) liberados por las fibras nerviosas, tanto en los nódulos sinusales como en los nódulos aurículo ventriculares, lo que conduce a un aumento o disminución, de la frecuencia cardíaca, y tiene un efecto secundario sobre la conducción aurículo ventricular [18]. Existen varios métodos no invasivos para medir la VFC que describen las oscilaciones entre los intervalos consecutivos de los latidos del corazón [19].

El electrocardiograma (ECG) es la forma más común de registrar las señales de actividad eléctrica cardíaca. En él se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre los máximos de las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR. Este intervalo RR mide el período cardíaco y la función inversa mide la frecuencia cardíaca (FC) [19].



Figura 1: Señal ECG con intervalos R-R en milisegundos. La letra "N" debajo de cada onda R indica que el ritmo se considera normal con origen en el nodo sinusal. Tomado de Mirescu et al.[19]

La VFC es una propiedad emergente de sistemas reguladores interdependientes que operan en diferentes escalas de tiempo para ayudar a la adaptación a los desafíos ambientales y psicológicos [20].

La importancia clínica de la VFC se evidenció a finales de la década del 80, cuando fue confirmado que es un predictor fuerte de la mortalidad, tras un infarto agudo de miocardio. En las últimas décadas se han publicado numerosos artículos de investigación sobre su uso práctico, principalmente en dos aplicaciones clínicas [21], como un predictor de riesgo después del infarto de miocardio y como un signo de advertencia temprana de la neuropatía diabética [22].

Usando métodos computarizados, los intervalos RR se pueden extraer de un trazado de ECG a corto plazo (mínimo 5 minutos) o a largo plazo (24 horas o más), a partir de los cuales pueden ser calculados los índices de VFC. La VFC, proporciona un conjunto de parámetros accesibles para evaluar el funcionamiento del SNA [19].

Un nivel adecuado de VFC se asocia con la capacidad de autorregulación, y adaptabilidad, dado que a pesar de que los sistemas biológicos saludables exhiben complejidad espacial y temporal, la enfermedad puede implicar una pérdida o un aumento de esta complejidad [20].

La relación entre las ramas del sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso simpático (SNS) es compleja y no debe describirse como un sistema de "suma cero". El aumento de la actividad del SNP puede asociarse con una disminución, un aumento o ningún cambio en la actividad del SNS [23]. Aun cuando se han realizado muchos estudios sobre los mecanismos de origen de la VFC todavía no hay un conocimiento total de estos y falta mucho por investigar sobre sus posibles aplicaciones [19].

2.2- Métodos para evaluar la VFC

La VFC puede ser evaluada por numerosos métodos [24], como son: métodos en el dominio del tiempo, métodos en el dominio de la frecuencia o métodos no lineales.

2.2.1 - Métodos en el dominio del tiempo

Los métodos del dominio de tiempo cuantifican la cantidad de variabilidad en las mediciones del intervalo entre latidos, que es el período de tiempo entre latidos cardíacos sucesivos [20]. Estos métodos involucran análisis estadísticos descriptivos del grueso de los datos [24]. La Tabla 1 muestra los índices que se estudian en este dominio.

Tabla 1: Índices en el dominio del tiempo para determinar la VFC [20].

Parámetro	Unidad	Descripción.
SDNN	ms	Desviación estándar de todos los intervalos NN
SDRR	ms	Desviación estándar de todos los intervalos RR
SDANN	ms	Desviación estándar de los intervalos NN promedio para cada segmento de 5 min de una grabación de 24 h de VFC
Índice SDNN (SDNNI)	ms	Media de las desviaciones estándar de todos los NN intervalos para cada segmento de 5 min de una VFC de 24 h grabación.
RMSSD	ms	La raíz cuadrada de la media de la sumatoria de las diferencias cuadráticas entre los intervalos NN adyacentes.
NN50		Número de pares de intervalos NN adyacentes que difieren en más de 50 ms en toda la lectura.
pNN50	%	Porcentaje de intervalos sucesivos de RR que difieren en más de 50 ms.

El parámetro SDRR mide la desviación estándar de los intervalos RR en el tiempo [20]. Se calcula de la siguiente manera

$$SDRR = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (1)$$

Donde: RR: son los intervalos RR.

N: total de intervalos RR consecutivos.

El RMSSD es la medida principal en el dominio del tiempo, utilizada para estimar los cambios mediados por el SNP [25]. Está dado por la siguiente ecuación:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - \overline{RR})^2} \quad (2)$$

Donde: RR: son los intervalos RR.

N: total de intervalos RR consecutivos.

El pNN50 está estrechamente relacionado con la actividad del SNP [26]. Se correlaciona con la potencia RMSSD [26] y se calcula de la siguiente manera:

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\% \quad (3)$$

Donde: N: total de intervalos RR consecutivos.

NN50: Número de intervalos sucesivos que difieren de más de 50ms

2.2.2 - Métodos en el dominio de la frecuencia

Los métodos en el dominio de la frecuencia se basan en el análisis del espectro de frecuencia de la VFC. Estiman la distribución de la potencia absoluta o relativa en cuatro bandas de frecuencia [20], frecuencia ultrabaja (ULF), frecuencia muy baja (VLF), baja frecuencia (LF) y banda de alta frecuencia (HF) según *The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996)*[24]. La ULF y VLF se utilizan para registros de 24h mientras que, LF y HF en registros de corta duración. El análisis de densidad espectral de potencia (PSD de sus siglas en inglés) proporciona la información básica de cómo se distribuye la potencia en función de la frecuencia [19].

La estimación de la densidad espectral se puede obtener por métodos paramétricos y no paramétricos. En el método no paramétrico se tiene simplicidad del algoritmo utilizado y gran velocidad de procesamiento. Para el caso de los modelos paramétricos por ejemplo los modelos autorregresivos (AR) existe una mayor suavidad de los componentes espectrales, que pueden ser identificados independientemente de la banda de frecuencia preseleccionada, ofrece una mayor facilidad en el post-procesamiento del espectro y una buena estimación de la densidad de la potencia

espectral. La desventaja básica de los métodos paramétricos es la necesidad de verificar la idoneidad del modelo elegido y su complejidad [24].

Los índices normalmente utilizados en el dominio de la frecuencia son los mostrados en la tabla 2:

Tabla 2: Índices en el dominio de la frecuencia para determinar la VFC [24].

Índices	Unidades	Descripción	Rango de frecuencia
Densidad Total	ms ²	Varianza de los intervalos RR	< 0,4 Hz
Potencia ULF (Ultra baja frecuencia)	ms ²	Potencia espectral absoluta de la banda de frecuencia ultrabaja	< 0.003 Hz
Potencia VLF (muy baja frecuencia)	ms ²	Potencia absoluta de la banda de muy baja frecuencia	0.0033-0.04 Hz
Potencia LF (baja frecuencia)	ms ²	Potencia absoluta de la banda de baja frecuencia	0.04 - 0.15 Hz
Potencia HF (alta frecuencia)	ms ²	Potencia absoluta de la banda de alta frecuencia	0.15 - 0.4 Hz.
Relación LF/HF		Relación entre las bajas y altas frecuencias.	
LF Normalizada	u.n.	Potencia relativa de la banda de baja frecuencia en unidades normales	
HF Normalizada	u.n.	Potencia relativa de la banda de alta frecuencia en unidades normales	

La LF (ms²) refleja tanto la actividad del SNP como del SNS, y la regulación de presión sanguínea a través de barorreceptores [24]. En condiciones de reposo, LF(ms²) refleja la actividad barorrefleja [25].

La HF (ms²) refleja la actividad parasimpática y se denomina banda respiratoria porque corresponde a las variaciones de FC relacionadas con el ciclo respiratorio. Estos cambios físicos de FC son conocidos como arritmia sinusal respiratoria (RSA) [20]. HF (ms²) está altamente correlacionada con las medidas de dominio de tiempo pNN50 y RMSSD [23].

2.2.3 - Métodos fractales

El término de fractalidad está asociado con objetos geométricos que pueden fragmentarse, los cuales satisfacen la propiedad de autosimilitud o autoafinidad, que significa que el objeto se conforma por partes que son similares (estadísticamente) al

objeto completo. El objetivo del análisis fractal es identificar la autoafinidad de la serie de tiempo, es decir, la existencia de fluctuaciones estadísticamente similares en diferentes escalas temporales [27].

Como respuesta de un sistema complejo, el ritmo cardíaco normal tiene características fractales, es decir, la estructura del ritmo es autosimilar, al ser medida en distintas escalas temporales [28].

2.2.3.1 - Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)

Para realizar el estudio fractal de la serie de tiempo, Peng *et al.* desarrollaron un método denominado análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA por sus siglas en inglés), el cual consiste en separar la señal original en intervalos de tamaño n . Para cada intervalo se elimina la tendencia lineal y se calcula la fluctuación cuadrática media $F(n)$. Lo que se espera para cada intervalo es que $n \sim n^\alpha$. El valor del exponente α da información de las correlaciones presentes en la señal original [29].

El método de DFA es una modificación del análisis de la raíz cuadrática media de las fluctuaciones. Permite la detección de correlaciones a largo plazo que se encuentran ocultas en series de tiempo no estacionarias y evita detecciones de aparentes correlaciones a largo plazo que son artefactos de un comportamiento no estacionario [29].

En este método los intervalos completos de series RR se integran por la siguiente ecuación:

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_{ave}] \quad (4)$$

Donde:

$Y(k)$: es el k -ésimo valor que resulta de la integración de ($k= 1, 2, \dots, L$).

$RR(i)$: es el i -ésimo intervalo RR

RR_{ave} : es la media de la serie RR original completa o segmentos de longitud L .

Posteriormente, $Y(k)$ se divide en ventanas, con igual número de n intervalos RR.

Para determinar la tendencia en cada segmento de longitud n , se ajustan las variaciones por el método de mínimos cuadrados. Los valores del segmento de ajuste están dados por $Y_n(k)$. Después se eliminan las tendencias en la serie de tiempo integrada, $Y(k)$, al restarle la tendencia local $Y_n(k)$, en cada segmento [29].

El promedio de la fluctuación cuadrática media $F(n)$ se calcula entonces de acuerdo a la ecuación (5):

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L [Y(k) - Y_n(k)]^2} \quad (5)$$

Este cálculo se repite para las diferentes escalas de tiempo para dar la relación entre $F(n)$ y el tamaño del segmento n . Es de esperarse que $F(n)$ se incremente conforme la longitud n del segmento sea mayor.

La relación existente entre las fluctuaciones $F(n)$ y la escala de tiempo o ventana n se ajusta aproximadamente por el modelo:

$$F(n) \sim n^\alpha \quad (6)$$

Bajo tales condiciones, las fluctuaciones pueden ser caracterizadas por un exponente de escala (α_x), que es la pendiente de la línea relativa $\log F(n)$ vs $\log (n)$.

Si la pendiente resultante o el exponente de escalamiento α es:

- a. igual a 0.5: indica existencia de ruido blanco y la ausencia de correlaciones de largo plazo;
- b. $0.5 < \alpha < 1$: refleja un comportamiento de un proceso que tiene correlaciones de largo plazo o inclusive fractalidad;
- c. $\alpha > 1$: indica la existencia de correlaciones pero que no necesariamente siguen una ley de potencia o presentan un comportamiento estocástico [29].

En el caso de la VFC normalmente se determina el exponente fractal α para dos regiones de la gráfica, un exponente fractal α_1 corresponde al corto plazo con tamaño de la ventana entre 4 a 11 latidos, y un segundo exponente fractal α_2 para ventanas con más de once latidos [29].

El comportamiento del exponente fractal α_1 se encuentra vinculado con los mecanismos de control de corto plazo del sistema de control cardiovascular, como pueden ser los relacionados con el SNA, mientras que el exponente fractal α_2 se asocia con los mecanismos de largo plazo del sistema de control cardiovascular [29].

2.2.3.2 - Exponentes de escalamiento de magnitud y signo.

Se ha encontrado que las fluctuaciones tienen una salida dinámica que podría ser caracterizada por medio de dos componentes, magnitud (valor absoluto) y signo (dirección). Estas dos cantidades reflejan las interacciones subyacentes en un sistema [30].

Las correlaciones positivas en las series de magnitud (es decir un α_1 **Magnitud** > 0.5) han mostrado ser un marcador fiable de propiedades no lineales (complejidad), mientras que el exponente de signo α_1 **Signo** provee información con respecto a la organización temporal de las series originales en relación a la forma en que los incrementos se alternan, indicando si un incremento positivo o negativo es más probable que ocurra dado un incremento actual, por lo que el exponente α_1 **Signo** está relacionado con las características lineales de la serie. Por otro lado, se sabe que las series de magnitud exhiben comportamiento correlacionado en sujetos sanos y las series de signo presentan un comportamiento anticorrelacionado [30].

La utilización de la descomposición de signo y magnitud en las series de la frecuencia cardíaca ayuda a sugerir una regla dinámica para incrementos de la frecuencia cardíaca en sujetos sanos (un aumento en las fluctuaciones en una dirección positiva es probable que sea seguido por otro gran aumento en la dirección opuesta). Estos exponentes podrían ser utilizados con propósitos de diagnóstico, dado que la descomposición en series de magnitud y tiempo podrían reflejar aspectos de la regulación autonómica [30].

2.2.3.2.1- Análisis DFA de magnitud y signo

Ashkenazy *et al.* proponen un método para analizar la direccionalidad y la no linealidad, asociada a un comportamiento multifractal, en señales con correlaciones de largo plazo. El método consiste de los siguientes pasos, a partir de la señal original se obtiene una señal de “incrementos”, la cual se descompone en dos series, una que se denomina de magnitud (valor absoluto) y otra de signo (dirección). Se ha encontrado que señales con idénticas correlaciones de largo plazo pueden exhibir una organización temporal diferente para la magnitud y el signo [30] [31].

El método utiliza una serie de tiempo x_i con correlaciones de largo plazo, a partir de la cual se obtiene la serie de incrementos

$$\Delta x_i \equiv x_{i+1} - x_i \quad (7)$$

Se descompone la serie de incrementos en su serie de magnitud y signo

$$\Delta x_i \equiv \text{sgn}(\Delta x_i) |\Delta x_i| \quad (8)$$

En donde la serie de signo $\text{sgn}(\Delta x_i)$ se obtiene a partir de la función de signo

$$\text{sgn}(\Delta x_i) \begin{cases} 1 & \Delta x_i > 0 \\ 0 & \Delta x_i = 0 \\ -1 & \Delta x_i < 0 \end{cases}$$

La serie de magnitud se define como

$$\text{mag}(\Delta x_i) = |\Delta x_i| \quad (9)$$

Con el fin de evitar tendencias artificiales se resta de las series de magnitud y signo sus respectivas medias.

A causa de las limitaciones en la exactitud del método DFA para estimar el exponente de escalamiento de series anti-correlacionadas (con exponentes de escalamiento $\alpha < 0.5$), primero se integran las series de magnitud y signo. Las series integradas están así correlacionadas y sus exponentes de correlación se pueden estimar exactamente utilizando el método de DFA.

Para realizar el análisis de escalamiento se utiliza un DFA de segundo orden sobre la serie integrada de magnitud y signo, el DFA de primer orden elimina

tendencias constantes de la serie original (o, equivalentemente, tendencias lineales de la serie integrada); el DFA de segundo orden elimina tendencias lineales, y el DFA de orden n elimina tendencias polinomiales de orden $n-1$.

Para obtener el exponente de escalamiento para las series de magnitud y signo se determina la pendiente entre el $\log(F(n)/n)$ versus $\log(n)$, se normaliza la función de fluctuaciones $F(n)$ con el fin de compensar el paso de integración adicional descrito con anterioridad ($F(n)/n \sim n^{\alpha-1}$). Así es posible interpretar los resultados de escalamiento sobre las series de incrementos $[|\Delta x_i|, \text{sgn}(\Delta x_i)]$.

La existencia de correlaciones en la serie de magnitud indica que un incremento grande (o pequeño) es más probable que sea seguido por un aumento grande (o pequeño), la anticorrelación en la serie de signo indica que un incremento positivo es más probable que sea seguido de un aumento negativo y viceversa.

La ley de escalamiento que se basa en las correlaciones de la serie original x_i analizada por DFA convencional no puede reflejar las no linealidades de la serie, pero las correlaciones en la serie de magnitud $|\Delta x_i|$ sí pueden mostrar las no linealidades de la serie original.

Schreiber *et al.* señalan que una serie de tiempo es lineal si es posible que se reproduzcan sus propiedades estadísticas a partir únicamente de su espectro de potencia y su distribución de probabilidad, sin considerar las fases de Fourier [32].

2.3- Patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos

2.3.1- *Diabetes mellitus (DM)*

La DM se define, de acuerdo con la *American Diabetes Association (ADA)*, como un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucemiantes que resultan de la combinación de un defecto en la función beta del páncreas y, por otra parte, a la disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana (músculo esquelético, adipocitos) [33].

La DM es una enfermedad que puede ser determinada genéticamente, con alteraciones metabólicas en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas junto con deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, con grados variables de resistencia. Se distingue por hiperglucemia en ayuno y síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso [34].

Existen 3 tipos de DM:

- DM de tipo 1 o también conocida como DM insulino dependiente: La causa es una deficiencia absoluta de secreción insulínica [33]. Puede ocurrir en cualquier edad, pero la mayoría de las veces en niños y adultos jóvenes. Las causas no se conocen completamente. En la mayoría de los casos, el sistema inmune del cuerpo ataca y destruye las células β del páncreas que producen insulina. La historia familiar juega un papel fundamental, pero sólo en alrededor del 10% al 15% de las personas con DM tipo 1 [33].
- DM de tipo 2: el cuerpo no produce suficiente insulina o las células no hacen uso de la insulina, esto se conoce como RI. Al principio, el páncreas produce más insulina de lo debido para cubrir la falta relativa de la misma. Pero con el tiempo, el páncreas no puede mantener ese ritmo y no puede producir suficiente hormona para mantener sus niveles de glucosa normales [33].
- *Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)*: se define como intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, casi siempre posterior a la semana 20 de gestación [34]. Hasta el 70% de las mujeres con DMG desarrollan DM tipo 2 dentro de los 10 años posteriores al embarazo [35].

La DM trae como consecuencias una serie de alteraciones o enfermedades como hipertensión arterial, arterosclerosis, miocardiopatía, obesidad, complicaciones oculares y neuropatía [33].

2.3.2- Resistencia a la insulina (RI)

La resistencia a la insulina (RI) es una inadecuada captación de la glucosa dependiente de insulina por parte de los tejidos, en especial del hígado, músculo y tejido adiposo [36]. Aunque la RI parece manifestarse primero en la periferia y luego en el hígado, otros sitios, como el cerebro y las células β pancreáticas, pueden desempeñar funciones patogénicas [36]. El desarrollo de la RI da como resultado una hiperinsulinemia compensatoria, un estado que se mantiene hasta que se producen defectos secretores pancreáticos. Sin embargo, una vez que ocurre la disfunción de las células β , la incapacidad para compensar el aumento de la RI resulta en hiperglucemia. Se conoce que la RI puede ser la alteración inicial que conduce a la DM tipo 2 [37].

2.3.3- Intolerancia a los carbohidratos (ICHOS)

La intolerancia a los carbohidratos (ICHOS) es la incapacidad del cuerpo para procesar completamente los hidratos de carbono (azúcares y almidones) debido a la falta o cantidad inadecuada de una o más de las enzimas necesarias para su digestión. Esta se produce cuando los niveles de azúcar se elevan por encima de lo normal en el organismo, pero no son lo suficientemente altos para diagnosticar la DM. Está presente en gran número de personas obesas, donde la incapacidad para procesar los carbohidratos correctamente conduce al aumento de peso y de trastornos metabólicos debido a la acumulación de grasa alrededor de los músculos [38].

2.4- Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrina más frecuente de las mujeres en edad reproductiva, con prevalencias de hasta un 18%. Se caracteriza por hiperandrogenismo bioquímico evidenciado como hirsutismo, acné y alopecia androgénica, disfunción ovulatoria que resulta en anovulación y la presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía. El SOP también se asocia comúnmente a múltiples anomalías metabólicas como la RI, hiperinsulinemia, dislipidemia y obesidad, que no se incluyen en criterios diagnósticos, pero su presencia aumenta el riesgo de desarrollar DM tipo 2 así como morbilidad y mortalidad cardiovascular [39].

2.5- Embarazo

Durante el embarazo se producen cambios importantes en el metabolismo materno, de manera que se favorece una reserva nutricional al inicio de la gestación, para satisfacer el incremento de las demandas materno fetales de las etapas más avanzadas del embarazo y de la lactancia. El embarazo normal se caracteriza por ser un estado “diabetogénico”, debido al aumento progresivo de los niveles de glucosa postprandiales [34].

En los primeros meses de gestación la embarazada presenta un metabolismo anabólico, el cual se caracteriza por mayor almacenamiento de grasa materna, disminución en la concentración de ácidos grasos libres y una significativa disminución en las necesidades de insulina. Este descenso se debe a que existe una mejor sensibilidad a la insulina a nivel de los tejidos diana [40].

El embarazo trae consigo la producción y secreción de muchas hormonas necesarias para un efectivo desarrollo del producto, entre las cuales varias tienen como acción general e indirecta, funcionar como antagonistas insulínicos. Entre estas se encuentran el lactógeno placentario, el cortisol, la prolactina, los estrógenos y la progesterona [40].

2.5.1- Relación entre el embarazo y las patologías con deficiencias en el metabolismo de los carbohidratos

La DMG es un factor de riesgo significativo para una serie de complicaciones perinatales, sobre todo la macrosomía y la hipoglucemia neonatal. También aumenta significativamente las tasas de cesárea y distocia del hombro al nacimiento. Es igualmente desfavorable para las mujeres embarazadas, pues se ha demostrado que este trastorno aumenta el riesgo de tener DM más adelante [41].

El control metabólico adecuado de la DM en mujeres embarazadas es un método crucial para prevenir las complicaciones neonatales y obstétricas. Con el uso de insulina exógena se han logrado gestaciones a término en mujeres diabéticas. Sin embargo, persisten problemas de difícil control como abortos espontáneos, mortalidad

perinatal y malformaciones congénitas. Las malformaciones más frecuentes son: síndrome de regresión caudal, alteraciones en el cierre del tubo neural y cardiovasculares [42].

La DM en el embarazo aumenta la grasa corporal fetal, acompañada de macrosomía, hiperinsulinemia, hipoglucemia, hipoxia, acidosis metabólica y aumento en la incidencia de mortalidad perinatal. Durante la vida adulta, los hijos de madres diabéticas tienen mayor probabilidad de padecer obesidad, intolerancia a la glucosa y DM tipo 2 [43].

El embarazo en mujeres con DM es un desafío importante por lo que el monitoreo continuo al tratamiento estándar podría mejorar el control metabólico y contribuir a mejores resultados perinatales [43].

Las mujeres obesas, desarrollan RI más pronunciada durante el embarazo, con un mayor riesgo de desarrollar posteriormente DMG [44].

El ICHOS suele ser una afección temporal inducida por el estrés metabólico del embarazo. Estudios indicaron que el ICHOS no tratado durante el embarazo se asoció con un aumento de la morbilidad materna y perinatal y un aumento de la mortalidad perinatal [4].

2.5.2- Relación entre el embarazo y el SOP

Muchas mujeres con SOP tienen dificultades para concebir. Incluso si las pacientes con SOP logran quedar embarazadas, tienen que afrontar condiciones de mayor riesgo como pérdida prematura cinco veces mayor que en mujeres que no padecen esta enfermedad [45].

Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones del embarazo, como DMG y preeclampsia. Los bebés también tienen un gran riesgo de complicaciones neonatales como parto prematuro y morbilidad prenatal.

El origen de esta condición en las mujeres con SOP sigue siendo incierta. Algunos estudios sostienen que la resistencia hiperinsulinémica puede ser un factor de

riesgo independiente, debido a sus efectos adversos sobre la función endometrial y el entorno de implantación [45].

2.6- Metformina

La metformina es un fármaco hipoglucemiante ampliamente utilizado con beneficios sobre el metabolismo de la glucosa y las complicaciones relacionadas con la DM. Forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de la especie de planta *Galega officinalis* [14].

La principal indicación de la metformina es en el tratamiento de la DM tipo 2. Sus efectos principales son: la reducción de la producción hepática de glucosa y el aumento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina. Sin embargo, los efectos terapéuticos de la metformina no se limitan sólo a su capacidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además tiene efectos pleiotrópicos en otros tejidos afectados por la RI, como el músculo esquelético, el tejido adiposo, el sistema vascular y los ovarios, por lo que las aplicaciones clínicas de la administración de este fármaco se han incrementado en los últimos años [46].

2.6.1- Utilización de la metformina en patologías con deficiencias en el metabolismo de los carbohidratos

Se ha mostrado que existe caídas significativas en HbA1c (hemoglobina glicosilada) y el colesterol total en pacientes a los que se les agregó metformina a su tratamiento con insulina, en comparación con los pacientes asignados a un aumento del 20% en la dosis de insulina [47].

La metformina tiene poco efecto sobre la absorción de glucosa a través del tracto gastrointestinal, pero retarda ligeramente el proceso de absorción. La polaridad de la metformina hace que sea dependiente de los transportadores de membrana para la captación y secreción celular [48].

Su principal mecanismo de acción en estas patologías es la inhibición de la gluconeogénesis hepática. La metformina interactúa con el complejo I en la cadena de

transporte de electrones mitocondriales, reduciendo así los niveles de ATP celular y causando la acumulación de monofosfato de adenosina (AMP por sus siglas en inglés). El AMP se une al sitio P del adenilato ciclasa e inhibe su acción en respuesta al glucagón, interrumpiendo de este modo la señalización de AMP-PKA corriente abajo. Como resultado, la actividad de las enzimas de la vía gluconeogénica se inhibe a favor de la glucólisis. Este mecanismo es probablemente el modo principal a través del cual la metformina reduce la producción de glucosa hepática [48].

Además, la reducción en la carga de energía conduce a la activación de AMPK y a la regulación negativa de la expresión génica gluconeogénica. Aunque la activación de AMPK es dispensable para el efecto reductor de la glucosa de la metformina, probablemente desencadena mecanismos importantes de sensibilización a la insulina y de modulación de lípidos. Gran parte de los componentes reguladores de este modelo de la acción de la metformina, así como los parámetros que determinan su cinética (como la tasa de disociación de AMP de la P-sitio del adenilato ciclasa) y la especificidad siguen sin definirse [48].

Un estudio sugiere que agregar metformina al tratamiento con insulina, en pacientes con DM tipo 2 con déficit de control glucémico, ofrece una mejora al tratamiento y al perfil plasmático lipídico [47].

Se ha estudiado que la metformina añadida a regímenes basados en insulina mejora el control glucémico, limita los cambios en el peso corporal, reduce la incidencia de hipoglucemia y reduce los requerimientos de insulina [49].

2.6.2- Utilización de la metformina en el tratamiento del SOP

El mecanismo por el cual la metformina ejerce su efecto estimulador de la ovulación es a través de su efecto de sensibilización a la insulina [50]. El nivel plasmático elevado de insulina produce una disminución en la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y un aumento en el nivel plasmático del factor-1 de crecimiento insulínico (IGF-1). Tanto la insulina como el IGF-1 tienen un efecto negativo sobre los ovarios, lo que resulta en un aumento de la síntesis de

hormonas andrógenas y en la producción de folículos ováricos pequeños inmaduros [12].

La metformina se administra con frecuencia como agente para inducir la ovulación o como un complemento al tratamiento de fertilidad antes de la concepción [36]. Durante el embarazo, en mujeres con SOP, reduce de forma segura el aborto espontáneo del primer trimestre en un 10%, y aparentemente no es teratogénica. Uno de los principales beneficios de la metformina para mujeres con SOP es evitar el aumento de peso en el embarazo que, tras la concepción, suele comúnmente conllevar a la obesidad. Otro beneficio es su efecto reductor de la testosterona, el cual está mediado probablemente por su acción sensibilizante a la insulina [51].

2.6.3- Utilización de la metformina durante el embarazo

El embarazo aumenta la secreción de insulina mientras aumenta la resistencia a dicha hormona, estimulando un aumento en la actividad de células pancreática. La metformina disminuye el peso, el índice de masa corporal (IMC), la secreción de insulina y la resistencia a la insulina, lo que reduce el accionar de las células β pancreáticas [52].

La metformina es superior a la insulina en la reducción de la ganancia de peso materno, durante el embarazo y en la frecuencia de la hipertensión gestacional [7]. La metformina puede tener un papel en la prevención de la preeclampsia, sobre el estado anti angiogénico y muy probablemente, sobre otros procesos asociados con el embarazo [7].

2.7- VFC, patologías, embarazo y el efecto de la metformina

El embarazo conduce a cambios en el sistema cardiovascular y se ha demostrado que se producen alteraciones en la VFC. Esto incluye la disminución de la presión arterial media (PAM), la resistencia vascular periférica, aumento del volumen de la circulación, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco [53].

La VFC es modulada por los elementos vagal y simpático del SNA, que proporcionan una evidencia indirecta de alteraciones en la salida neural al nódulo sinoauricular del corazón, durante el embarazo. Se ha demostrado que en un embarazo normal se reducen la magnitud de los cambios en los latidos y las oscilaciones de alta frecuencia, asociadas con la modulación de la frecuencia cardíaca vagal [53].

El efecto del primer trimestre del embarazo, en la modulación autonómica cardíaca estudiado por Stein *et al.* a través de registros Holter de 24h, para conocer el comportamiento de la VFC a lo largo del embarazo y después del parto, mostró que la VFC disminuyó a partir de la cuarta semana, sugiriendo que el primer trimestre del embarazo se asocia con un aumento en la actividad del SNS [54].

Otro estudio indica el predominio del tono vagal debido a un aumento relativo en el componente de HF (ms^2), en embarazos de alto riesgo o por fertilización in vitro (FIV) durante el primer trimestre, explicado a través del aumento del volumen sanguíneo y la ausencia de compresión aortocava, mientras que las diferentes condiciones hemodinámicas determinadas por la ampliación progresiva del útero explican la activación simpática reflejada en las fases posteriores del embarazo [55]. Por otra parte, se ha informado que en las etapas tardías del embarazo la VFC disminuye [56].

Según Heiskanen *et al.* la función nerviosa autónoma en reposo y los cambios hemodinámicos son similares en mujeres con DMG de tercer trimestre con estricto control, en comparación con mujeres embarazadas sanas, lo que sugiere que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia no alteran significativamente la modulación del SNA en mujeres con DMG con buen control diabético [57].

La RI puede causar una disfunción autonómica global, unido a un empeoramiento del deterioro metabólico de la glucosa, lo cual se demuestra a través del análisis de los componentes simpático y parasimpático en un análisis de VFC medido por registros de ECG de 24h en pacientes con RI, confirmándose una asociación entre la RI y la sobreactividad simpática, especialmente durante la noche [58].

Para probar la asociación de la actividad del SNS con el aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y la RI, Flanagan *et al.* examinaron la actividad autonómica mediante el análisis de la VFC en sujetos de ambos sexos, donde concluyeron que la sensibilidad a la insulina se correlaciona con los componentes simpáticos y parasimpáticos del SNA con una disminución del componente LF y aumento del componente HF en mujeres con respecto a los hombres, sugiriendo diferencias de género en la modulación autónoma de la RI [59].

La alta prevalencia de RI, obesidad y apnea obstructiva del sueño en pacientes con SOP se relacionan con una activación simpática, por lo que se plantea que la actividad simpática puede aumentar en pacientes con SOP y que dicha excitación puede desempeñar un papel en la patogénesis o progresión del síndrome [6].

El análisis espectral comparativo de los índices de la VFC en mujeres en reposo afectadas de SOP, sin embarazo con relación a mujeres con ciclos menstruales regulares, resultó en que las pacientes con SOP presentaron un mayor componente de bajas frecuencias normalizado LF (u.n), menor componente de altas frecuencias normalizado HF (u.n) y alta la relación entre los componentes de altas y bajas frecuencias LF/HF con respecto al grupo control [60]. Aunque los autores no pudieron identificar ninguna relación significativa entre las hormonas sexuales y los índices de análisis de la VFC, se encontró una correlación positiva entre la testosterona y el componente LF [60].

Otro estudio comparativo de mujeres con SOP y mujeres ovulatorias sanas demostró que todos los índices referentes al análisis de la VFC, fueron menores en el grupo SOP en comparación al grupo control. También evidenció que las pacientes con SOP presentaron peor recuperación de la FC y presión arterial sistólica, después de una prueba de esfuerzo máximo [61].

El uso de la metformina en el primer trimestre del embarazo se ha investigado principalmente en estudios con mujeres con SOP [62]. Estas mujeres tienen un mayor riesgo de DMG. La influencia mejoradora de la metformina sobre el metabolismo y la fertilidad parece estar relacionada con el IMC y el exceso de grasa [62].

Estudios sugieren que la administración de metformina es una opción segura, conveniente y efectiva que puede iniciarse en el primer trimestre para el tratamiento de la DM que complica el embarazo, con o sin insulina. La iniciación de administración de metformina en el primer trimestre del embarazo no se asocia con un aumento de los resultados adversos como hipoglucemia neonatal, necesidad de fototerapia, dificultad respiratoria, trauma del nacimiento, hiperglucemia posparto o hipertensión gestacional [63].

A pesar de todos los estudios previamente referidos a los cambios en la VFC que ocurren en pacientes afectados con las patologías estudiadas, existe poca información que evidencie la influencia del tratamiento con metformina en el SNA en embarazadas de primer trimestre afectadas por estas patologías mediante el análisis de la VFC.

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.1- Planteamiento y justificación del problema

3.1.1- Justificación

La OMS prevé que para el año 2030 existirán 366 millones de diabéticos en el mundo, la mayoría DM tipo 2; alcanzando dimensiones de epidemia en los países desarrollados [64]. En la actualidad más de 60 millones de mujeres en edad reproductiva están afectadas por DM tipo 2, y DMG, lo que significa aproximadamente el 15% de las mujeres embarazadas en el mundo [65]. En México en 2011, la incidencia de DM en el país fue más alta en mujeres (442.23 por cada 100 mil mujeres) que en hombres (326.81 casos por cada 100 mil hombres) [66].

La prevalencia mundial de patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos y sin manifestar DM es de 15 a 25% [65] de ellos el 6.7% son adultos, lo que significa que aproximadamente 318 millones de personas adultas en el mundo tienen esta deficiencia y se espera que para el 2040 llegue a 482 millones, para un 7.8% de la población mundial en la etapa adulta [65].

El SOP afecta aproximadamente entre el 5-15% de las mujeres en edad reproductiva [67]. En México, existe una prevalencia de 6% de este síndrome que se presenta con mayor frecuencia en mujeres con obesidad y con DM, ambas patologías relacionadas con la RI [66].

La DM está asociada con factores de riesgo comunes como obesidad e hipertensión e influye en un desarrollo irregular de la placenta, aumenta la secreción proinflamatoria de citoquinas y el estrés oxidativo, provocando un mayor riesgo para obtener resultados obstétricos adversos [68].

Durante el embarazo se produce disminución de la secreción gonadotrópica por las hormonas placentarias y, la hipersecreción de la hormona luteinizante (LH de sus siglas en inglés) debe quedar eliminada, por lo que el embarazo puede tener un efecto beneficioso sobre el SOP. Sin embargo, dado que el embarazo es un estado fisiológico

de resistencia insulínica, es probable que en las pacientes con SOP y RI, esto constituya un factor agravante de la resistencia a la insulina preexistente, desencadenando una DMG [69].

Los cambios fisiológicos que impone el embarazo dificultan el control de estas patologías incrementando la morbilidad y mortalidad perinatal. El uso de la metformina en embarazadas con DMG ha revelado beneficios a largo plazo, para la madre y el niño, en comparación con la administración de insulina [11]. Por otra parte, su efecto en mujeres embarazadas con SOP aumenta la posibilidad de parto a término, reduciendo el riesgo de parto prematuro, y las complicaciones como DMG, evitando efectos secundarios graves en el feto [45].

Se conoce también que la metformina reduce significativamente la tasa de conversión de prediabetes a DM, por lo cual es importante en su prevención. Otro efecto positivo que se le atribuye es la cardio protección en patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos [70].

Es ampliamente conocido el comportamiento de los índices de VFC en embarazos con estas patologías, sin embargo, se desconoce el efecto de la metformina en los índices de VFC en este tipo de pacientes. Las investigaciones relacionadas con este tema contribuyen a predecir la modulación autonómica para evitar los riesgos de morbilidad y mortalidad provocada por estas patologías en pacientes embarazadas.

3.1.2- Problema científico

Dado que no se conoce la influencia de la metformina en los índices de VFC durante el embarazo la pregunta de interés sería ¿Los índices de VFC muestran diferencias en las gestantes de primer trimestre, con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o con SOP cuando son tratadas y no tratadas con metformina?

3.2- Hipótesis

La administración de metformina a mujeres embarazadas durante el primer trimestre de gestación, con patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o con SOP, produce diferencias en los índices de la VFC respecto a pacientes en iguales condiciones sin tratamiento.

3.3- Objetivo general

Evaluar el efecto de la metformina en los índices de la VFC en mujeres embarazadas de primer trimestre, con patologías con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o afectadas por SOP.

3.4- Objetivos específicos

- Comparar los índices de VFC en embarazadas, con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o afectadas por SOP, sin tratamiento con metformina, respecto a un grupo control para conocer el funcionamiento del SNA.
- Comparar los índices de VFC en embarazadas, con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos o afectadas por SOP, tratadas y sin tratar con metformina para conocer el funcionamiento del SNA.
- Interpretar la modulación del SNA en los grupos de estudio con base a las diferencias en los índices de VFC.

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

En la Figura 2 se muestra el flujo de trabajo realizado en esta investigación. Cada una de sus etapas se describe a continuación.

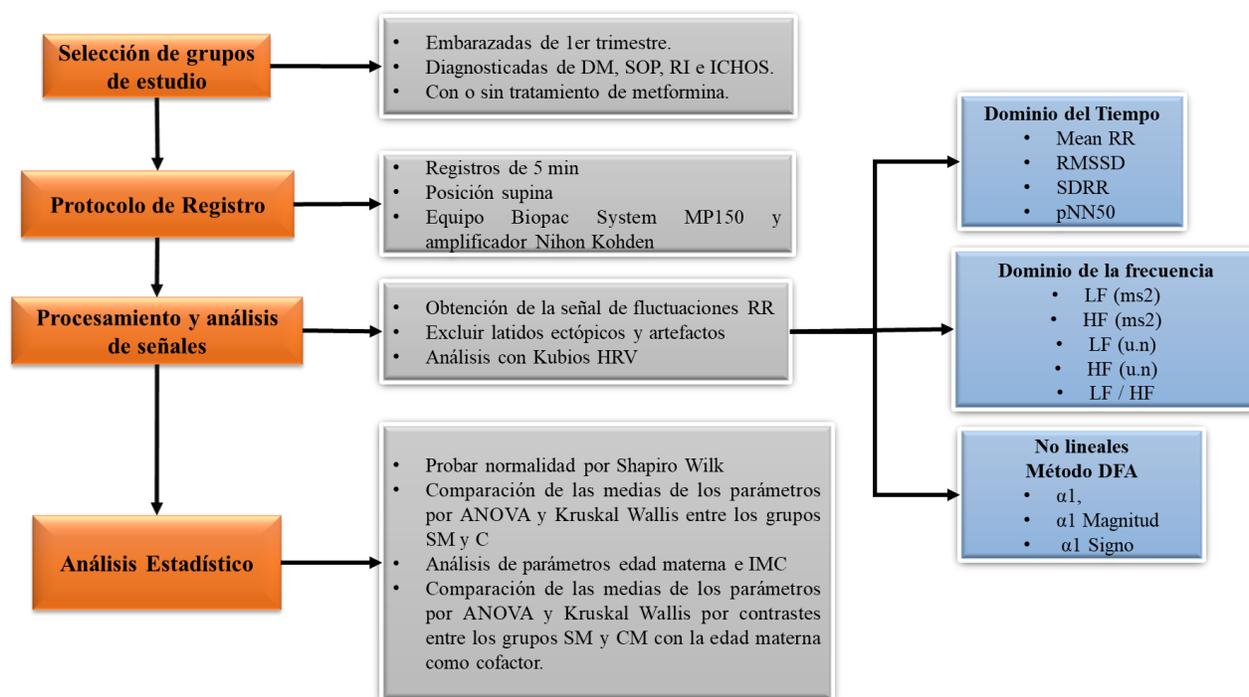


Figura 2: Diagrama de flujo de la metodología del estudio.

4.1- Selección de la población de estudio

Esta investigación es un estudio retrospectivo, comparativo y observacional en el que se utilizó una base de datos y registros que contenían la información de 390 mujeres embarazadas de primer trimestre (entre las semanas 11 y 14), examinadas para diferentes protocolos. Estas pacientes fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes" (INPER) de la Ciudad de México, entre las 8 am y las 12 m. A todas las pacientes se les realizó un electrocardiograma (ECG) abdominal con una duración de 5 minutos en posición supina.

Las pacientes fueron informadas del objetivo del protocolo a realizar y se contó con su consentimiento para proceder. Se recopilaron otros datos como: peso previo a la gestación, peso al momento de la medición, estatura, fecha de última menstruación, toxicomanía, tipo de medicación.

Los criterios de inclusión en el estudio y para la formación de los grupos a analizar fueron: residentes del Distrito Federal o el área metropolitana, edades entre 18 y 45 años, tiempo de gestación entre las semanas 11 y 14, no presentar embarazo múltiple; en gestantes diabéticas estar bajo control glucémico, no encontrarse hospitalizadas al momento de realizar el registro. Los criterios de exclusión fueron la presencia de hipotiroidismo, preeclampsia y presión arterial elevada al momento del registro. Los criterios de eliminación fueron que los registros de ECG no se lograran analizar o que presentaran problemas al momento de registro.

A partir de la información obtenida y con los criterios antes mencionados se conformó una población total de 49 pacientes, de las cuales diez fueron excluidas por presentar hipotiroidismo y dos el criterio de eliminación, incluyendo 37 pacientes para el estudio. Se consideraron pacientes controles a las mujeres embarazadas que no presentaban ninguna patología con incidencia conocida en el SNA (por ejemplo, hipertensión e hipotiroidismo).

Se formaron 3 grupos de estudio:

- Grupo **SM** (patologías sin tratar con metformina): con un total de 10 gestantes sin ser tratadas con metformina; el cual fue dividido en 2 subgrupos
 - ◆ Subgrupo **SM_S**: 5 gestantes que presentaban SOP (4 con SOP y 1 con SOP y RI).
 - ◆ Subgrupo **SM_D**: 5 con patologías asociadas a deficiencias en el metabolismo de carbohidratos (2 con DM, 2 con RI y 1 con ICHOS)
- Grupo **CM** (patologías tratadas con metformina): con un total de 27 gestantes tratadas con metformina; también fue dividido en 2 subgrupos.
 - ◆ Subgrupo **CM_S**: 7 gestantes que presentaban SOP (3 con SOP, 4 con SOP y RI).

- ◆ Subgrupo **CM_D**: 20 embarazadas que presentaban patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos (12 con DM, 6 con RI y 2 con ICHOS)
- Grupos **C** (control): 20 gestantes sanas sin administración de metformina. Se seleccionaron en rangos de edades correspondientes con los grupos SM y CM. Los criterios de selección de estas fueron por presentar pérdidas recurrentes, miomas o cesáreas recurrentes.

Algunas de las pacientes con SOP estaban también bajo tratamiento de progesterona (n=4) y en el caso de las pacientes que presentaban DM algunas estaban siendo tratadas con insulina (n=9). En las pacientes tratadas con metformina, las dosis eran diferentes en algunos casos y según los padecimientos.

4.2- Protocolo de registro

Para la adquisición de los registros del ECG se utilizó el sistema BIOPAC SYSTEM MP150 (BIOPAC Systems, Inc. Estados Unidos) [71], un amplificador bioeléctrico AB-621G (Nihon Kohden, Japón), a una frecuencia de muestreo de 1 KHz y el software *AcqKnowledge* 4.01. Los datos fueron registrados y almacenados para su posterior procesamiento.

Antes de colocar los electrodos de placa de Níquel - Cadmio en el abdomen materno, se limpió la piel con alcohol para mejorar el contacto entre estos y la piel, y de esta forma disminuir la impedancia a fin de lograr una señal con el menor ruido posible.

Se colocaron 4 electrodos (Figura 3) uno en la línea media, justo encima de la sínfisis púbica; otros dos en la parte izquierda y derecha del abdomen de las gestantes cercano a la región umbilical y el último cercano al colocado en la región umbilical derecha para la obtención del ECG fetal que en este caso no se detectó por estar en primer trimestre, pero como lo registros se tomaban también para otros protocolos se decidió mantenerlo.

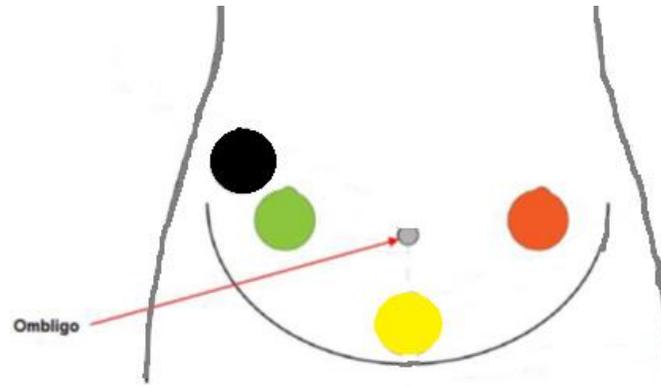


Figura 3: Diagrama que muestra los puntos de colocación de los electrodos.

4.3- Procesamiento y filtrado de las señales.

Las señales de los registros de ECG materno abdominal se analizaron en el software *Matlab R2013a* y usando el algoritmo descrito por Pan-Tompkins [72], se obtuvieron las señales de intervalos RR correspondientes a cada una de las mujeres de los grupos estudiados. La señal de intervalos RR o cardiograma fue reacondicionada por medio de un algoritmo de filtrado adaptativo, validado por Wessen *et al.* para excluir latidos ectópicos y artefactos [73].

El análisis en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia de las señales se hizo con el software *Kubios HRV* versión 3.0.1. [74].

4.3.1- Análisis en el dominio del tiempo.

Los índices en el dominio del tiempo que se estudiaron fueron:

- RMSSD (ms): Raíz cuadrática de la media de las diferencias sucesivas entre períodos cardíacos.
- Mean RR (ms): tiempo entre intervalos RR promedio.
- SDRR (ms): desviación estándar entre intervalos RR.
- pNN50 (%): porcentaje de intervalos RR mayor a 50 ms.

El análisis en el dominio del tiempo se aplica directamente a la serie de valores de intervalo RR sucesivos.

4.3.2- Análisis en el dominio de la frecuencia

Los índices en el dominio de la frecuencia que se estudiaron fueron:

- HF (ms^2): Potencia espectral en la banda de alta frecuencia de 0.15 a 0.5 Hz.
- HF (u.n.): Potencia espectral en la banda de alta frecuencia expresada en unidades normalizadas.
- LF (ms^2): Potencia espectral en la banda de bajas frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz.
- LF (u.n.): Potencia espectral en la banda de bajas frecuencias expresada en unidades normalizadas.
- LF/HF: relación entre LF y HF.

Inicialmente, se eligió la eliminación de la tendencia al intervalo RR aplicando el método definido por Tarvainen *et al.* [75]. Posterior a la eliminación de la tendencia, las series de intervalos RR no equidistantes se transformaron, por interpolación de *spline* cúbica, a una serie de tiempo equidistante con una frecuencia de muestreo de 4 Hz [74]. Los índices se generaron del espectro en frecuencia obtenido por un modelo autorregresivo (AR) de orden 16 [76].

4.3.3- Análisis no lineal

Para el análisis no lineal se calcularon los exponentes de escalamiento fractal de corto plazo α_1 , α_1 Magnitud y α_1 Signo. Se usó el método DFA proporcionado por Physionet [77] [78] y se utilizó el número de ventanas de 4 a 11 latidos.

4.4- Análisis Estadístico

Los análisis entre los grupos se realizaron utilizando el paquete estadístico InfoStat versión 2016e [79].

A cada uno de los índices se les aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para probar si presentaban distribución normal ($p > 0.05$), de no presentarla se normalizaron los índices aplicándoles el logaritmo en base 10.

Se realizaron pruebas estadísticas a los parámetros edad materna e índice de masa corporal, para comprobar su influencia en estas patologías ($p < 0.10$). El parámetro con diferencias significativas, se utilizó como cofactor en las pruebas estadísticas realizadas a los índices de VFC con distribución normal. En caso de no lograr la distribución normal se realizó la corrección por el parámetro, a través de la aplicación de un modelo de regresión lineal, calculado mediante mínimos cuadrados y finalmente se realizó sobre los residuos la prueba estadística.

Inicialmente se realizó un estudio preliminar comparando los grupos SM (patologías sin tratamiento con metformina) y grupo C (control) para conocer la influencia de las patologías en la VFC. Se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, cuando no mostraron distribución normal y Análisis de Varianza (ANOVA) cuando se obtuvo distribución normal. Debido a que este estudio retrospectivo y se utilizó un número de muestra pequeño, se consideró como significativos los valores por debajo de 0.10 ($p < 0.10$) en ambas pruebas.

Con este estudio, como punto de inicio se realizó además el análisis entre los subgrupos SM_S (pacientes son SOP sin tratamiento con metformina), SM_D (pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos sin tratamiento con metformina), CM_S (pacientes son SOP con tratamiento de metformina) y CM_D (pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos con tratamiento de metformina). Se realizaron la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis por contrastes cuando no mostraron distribución normal y Análisis de Varianza (ANOVA) por contrastes en el caso de los que presentaban distribución normal. Se tomaron en cuenta como significativos los valores por debajo de 0.10 ($p < 0.10$) en ambas pruebas. Los contrastes analizados fueron entre los subgrupos SM_S – CM_S, SM_D – CM_D y CM_S – CM_D.

CAPÍTULO 5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1- Estudio preliminar

Las Tablas 3 y 4 muestran los resultados obtenidos en los índices de VFC en el estudio preliminar donde para pruebas estadísticas de ANOVA y Kruskal Wallis se reportan los valores de significancia estadística ($p < 0.10$).

Tabla 3: Valores de media \pm desviación estándar y nivel de significancia obtenidos en la evaluación de los índices de la VFC con distribución normal para los Grupos SM (patologías sin tratamiento con metformina) y C (control).

Índices	Subgrupo SM_S (n=5)	Subgrupo SM_D (n=5)	Grupo C (n=20)	Significancia estadística $p < 0.10$
Edad (años)	31.00 \pm 3.24	31.00 \pm 6.82	32.35 \pm 7.12	$p = 0.8719$
IMC (kg/m ²)	27.21 \pm 4.70	25.87 \pm 2.99	26.12 \pm 3.42	$p = 0.8028$
Mean RR (ms)	753.14 \pm 181.26	844.70 \pm 142.27	884.51 \pm 125.5	$p = 0.1779$
LF (u.n)	49.72 \pm 14.45	41.93 \pm 11.19	41.04 \pm 13.13	$p = 0.4217$
HF (u.n)	50.24 \pm 14.48	58.07 \pm 11.19	58.94 \pm 13.12	$p = 0.4196$
α_1	1.06 \pm 0.22	0.90 \pm 0.19	0.91 \pm 0.21	$p = 0.3921$
α_1 Magnitud	0.55 \pm 0.12	0.40 \pm 0.18	0.5 \pm 0.26	$p = 0.5709$
α_1 Signo	0.13 \pm 0.24	0.13 \pm 0.12	0.13 \pm 0.11	$p = 0.9914$

Análisis realizado por ANOVA con una significancia estadística de $p < 0.10$.

Tabla 4: Valores de mediana (percentil 25 - percentil 75) y nivel de significancia obtenidos en la evaluación de los índices de la VFC sin distribución normal para los Grupos SM (patologías sin tratamiento con metformina) y C (control).

Índices	Subgrupo SM_S (n=5)	Subgrupo SM_D (n=5)	Grupo C (n=20)	Significancia estadística $p < 0.10$
SDRR (ms)	22.92 (22.50 - 23.82)	35.35 (26.94 - 52.83)	33.89 (28.44 - 43.99)	$p = 0.0935^*$
RMSSD (ms)	20.99 (19.30 - 22.17)	32.22 (29.46 - 60.96)	39.30 (29.12 - 44.30)	$p = 0.1719$
pNN50 (%)	1.76 (1.32 - 2.32)	9.75 (7.36 - 44.47)	19.77 (7.18 - 31.34)	$p = 0.2570$
LF (ms ²)	237.93 (193.25 - 327.63)	280.62 (270.13 - 568.54)	329.87 (224.00 - 454.30)	$p = 0.3911$
HF (ms ²)	234.60 (206.45 - 239.78)	361.97 (260.38 - 1258.92)	580.97 (342.00 - 957.63)	$p = 0.1577$
LF/HF	0.99 (0.82 - 1.65)	0.64 (0.57 - 0.75)	0.67 (0.46 - 0.90)	$p = 0.4562$

Análisis realizado por Kruskal Wallis con una significancia estadística de $p < 0.10$. * Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados del estudio preliminar (Tablas 3 y 4) indican que no se observaron diferencias significativas en los índices de VFC cuando se compararon las pacientes con las patologías sin administración de metformina (grupo SM) y las pacientes control (grupo C), excepto en el parámetro SDRR que fue menor en el subgrupo SM_S respecto al subgrupo SM_D y al grupo C, lo que evidencia una VFC reducida.

La reducción de la VFC dada por el índice SDRR en el subgrupo SM_S se consideró poco representativa atendiendo al pequeño tamaño muestral y por su proximidad al nivel de significación estadística preestablecido. Se observa además que el subgrupo SM_S tiene un comportamiento diferente al subgrupo SM_D, mientras que los índices en los subgrupos SM_D y el grupo C tiene semejanzas.

A pesar de las diferencias del subgrupo SM_S respecto al subgrupo SM_D y el grupo C, la ausencia de diferencias significativas observada pudiera estar en consecuencia con el número muestra utilizado.

Los resultados del estudio preliminar tienen similitud con lo obtenido por Pöyhönen-Alho *et al.* al no encontrar diferencias entre pacientes sanas y con patologías. A pesar de las diferencias en el protocolo como el horario de medición, y el trimestre del embarazo; no encuentran cambios en la VFC al comparar gestantes de tercer trimestre con DMG y gestantes sanas, informando además que LF (ms^2) resulta menor tanto en embarazadas con DMG como sanas, al comparar con controles no gestantes [80].

Un estudio realizado por Vijaykumar *et al.* para la evaluación funcional de la modulación autonómica cardiovascular en reposo, mediante el uso de la VFC en mujeres con SOP no gestacionales y sin administración de medicamentos, mostró una reducción en la HF (ms^2), y un aumento en la LF (ms^2) y en la relación LF/HF [81], cuando fueron comparadas con las pacientes ovulatorias sanas o controles, sugiriendo que durante el reposo las pacientes con SOP presentan disminución del tono parasimpático y aumento del tono simpático. Estos resultados difieren con los obtenidos en el estudio preliminar respecto a las diferencias estadísticas obtenidas, sin

embargo, los valores de HF (ms^2) y la relación LF/HF tienen el mismo comportamiento a pesar de que las pacientes del estudio de Vijaykumar *et al*, no eran gestantes.

5.2- Estudio entre los grupos SM y CM.

5.2.1- Comparación de los índices edad materna e IMC.

En la Tabla 5 se muestran los valores medios y desviaciones estándar de la edad materna y el índice de masa corporal normalizado (IMC) y la mediana y los percentiles 25 y 75 del IMC con una distribución no normal, de los grupos SM (patologías sin tratamiento de metformina) y CM (patologías con tratamiento de metformina). En los anexos se muestran las gráficas comparativas de estos índices.

Tabla 5: Valores de media \pm desviación estándar y mediana (percentil 25 - percentil 75) de edad e índice de masa corporal (IMC).

Índices	Grupo SM		Grupo CM	
	SM_S (n=5)	SM_D (n=5)	CM_S (n=7)	CM_D(n=20)
Edad (años) [€]	31.00 \pm 3.24	31.00 \pm 6.82	28.29 \pm 2.87	33.20 \pm 6.09
IMC(kg/m ²) [⊥]	27.85 (26.82 - 30.41)	26.30 (24.58 - 26.62)	28.28 (26.50 - 32.84)	28.13 (25.80 - 31.25)
Log10(IMC(kg/m ²)) [€]	1.43 \pm 0.08	1.41 \pm 0.05	1.46 \pm 0.09	1.46 \pm 0.06

[€] Indica índices que presentaron distribución normal. [⊥] Indica índices que no presentaron distribución normal. Subgrupos SM_S pacientes son SOP sin tratamiento con metformina, SM_D pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos sin tratamiento con metformina, CM_S pacientes son SOP con tratamiento de metformina y CM_D pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos con tratamiento de metformina.

En la Tabla 6 (Anexo I) se indica el análisis estadístico por prueba de ANOVA en estos índices observándose diferencias significativas en la edad de las embarazadas entre los subgrupos CM_S y CM_D con $p < 0.10$, este resultado indica la necesidad de considerar el efecto de la edad en el análisis de VFC.

Tabla 6: Análisis comparativo de la edad materna y el IMC en las pacientes de los grupos SM y CM.

Índices	Contrastes		
	SM_S – CM_S	SM_D – CM_D	CM_S – CM_D
Edad (años)	p = 0.4017	p = 0.4258	p = 0.0483*
IMC(kg/m ²)	-	-	-
Log10 (IMC(kg/m ²))	p = 0.2765	p = 0.2448	p = 0.4796

Análisis realizado por ANOVA de contrastes para la edad materna y el IMC con una significancia estadística de $p < 0.10$ en ambas pruebas. *Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa.

Varios estudios realizados por grupos de investigación refieren la influencia de la edad en la VFC. Zhang en 2007, informó que existe una disminución de los índices LF(ms²) y HF(ms²), con el aumento de la edad que repercute sobre la VFC, donde el grupo de mayor edad mostró la VFC más baja que los individuos más jóvenes dado por el índice SDNN [82]. En un estudio realizado por Voss *et al.* en el 2012 analizaron índices de VFC en dos grupos de edades (1: 25-34 y 2: 35-44) donde encontraron que no existe disminución del valor de Mean RR, y que los valores de RMSSD, pNN50, SDRR, LF (ms²) y HF (ms²) son menores en el grupo de mayor edad, mientras que LF/HF, LF (u.n) y α_1 son estadísticamente mayores en los grupos de mayor edad [83].

En el 2000 un estudio realizado por Voss *et al.* a mujeres con un embarazo normal y mujeres no embarazadas con edades < 28 o ≥ 28 años, y observaron diferencias considerables en la VFC. En las pacientes < 28 años, Mean RR, SDRR, RMSSD, LF (ms²) y HF (ms²) disminuyeron en las mujeres embarazadas. En las mujeres embarazadas ≥ 28 años, RMSSD, LF (ms²) y HF (ms²), disminuyeron significativamente [84].

Estos análisis de la literatura sustentan la necesidad de considerar la edad en la presente investigación, al realizar las comparaciones en los datos de VFC.

Molfino *et al.* mostraron que el IMC afecta los índices de VFC en hombres y mujeres [85]. Otro estudio en mujeres no embarazadas evidenció su influencia en la VFC, de manera tal que los menores valores de los índices SDRR, pNN50 y RMSSD, se encontraron en los grupos de mujeres con un IMC menor de 19 y mayor de 30 kg/m² [86].

5.2.2- Comportamiento de los índices de VFC.

La Tabla 7 (Anexos II, III y IV) muestra los valores medios y desviaciones estándar para los índices con distribución normal y los valores de mediana con percentiles 25 y 75 para los índices que no presentaron distribución normal. También se muestran los valores de significancia estadística con $p < 0.10$ para pruebas estadísticas de ANOVA y Kruskal Wallis por contrastes, realizados para cada uno de los índices de la VFC en los dominios del tiempo, la frecuencia y los análisis no lineales, confirmándose diferencias estadísticas en todos los índices, excepto en el componente de baja frecuencia LF (ms^2) y en los exponentes de escalamiento a corto plazo α_1 Magnitud y α_1 Signo.

Tabla 7: Valores medios \pm desviación estándar para los índices con distribución normal, mediana (percentiles 25 – percentil 75) para los índices sin distribución normal, y análisis comparativo de los índices de VFC.

Índices	Grupo SM		Grupo CM		Contrastes		
	SM_S (n=5)	SM_S (n=5)	CM_S (n=7)	CM_D (n=20)	SM_S - CM_S (p)	SM_D - CM_D (p)	CM_S - CM_D (p)
Mean RR (ms) ϵ	753.14 \pm 181.26	844.70 \pm 142.27	924.06 \pm 120.79	841.73 \pm 123.93	0.0372*	0.9303	0.1685
SDRR (ms) \perp	22.92 (22.50 - 23.82)	35.35 (26.94 - 52.83)	43.80 (27.92 - 76.96)	24.50 (17.66 - 33.93)	-	-	-
Log10 (SDRR (ms)) ϵ	1.37 \pm 0.13	1.58 \pm 0.16	1.64 \pm 0.21	1.43 \pm 0.23	0.0499*	0.2068	0.0696*
RMSDD (ms) \perp	20.99 (19.30 - 22.17)	32.22 (29.46 - 60.96)	51.28 (41.19 - 86.19)	30.44 (12.70 - 43.17)	-	-	-
Log10 (RMSDD (ms)) ϵ	1.37 \pm 0.21	1.58 \pm 0.21	1.76 \pm 0.18	1.42 \pm 0.30	0.0249*	0.2935	0.0225*
pNN50 (%) \perp	1.76 (1.32 - 2.32)	9.75 (7.36 - 44.47)	37.39 (18.00 - 52.47)	9.54 (0.00 - 26.37)	-	-	-
Residuos pNN50 (%) \perp	-19.81 (-20.11 - -14.34)	-8.48 (-14.27 - 15.55)	15.82 (-3.57 - 30.17)	-8.82 (-19.11 - 7.76)	0.0123*	0.5793	0.0567*
HF (ms^2) \perp	234.60 (206.45 - 239.78)	361.97 (260.38 - 1258.92)	615.72 (482.23 - 2018.77)	345.68 (54.68 - 600.61)	-	-	-
Log10 (HF (ms^2)) ϵ	2.36 \pm 0.39	2.73 \pm 0.45	3.01 \pm 0.39	2.38 \pm 0.61	0.0663*	0.2574	0.0345*
LF (ms^2) \perp	237.93 (193.25 - 327.63)	280.62 (270.13 - 568.54)	328.44 (85.19 - 1489.00)	216.11 (102.91 - 273.18)	-	-	-
Residuos LF (ms^2) \perp	-210.07 (-222.39 - -93.25)	-44.94 (-158.51 - 206.95)	-177.28 (-439.91 - 1073.36)	-150.41 (-314.07 - 1.67)	0.1480	0.5020	0.3000
LF/HF \perp	0.99 (0.82 - 1.65)	0.64 (0.57 - 0.75)	0.24 (0.20 - 0.78)	0.66 (0.40 - 1.71)	-	-	-
Log10 (LF/HF) ϵ	-0.01 \pm 0.26	-0.14 \pm 0.20	-0.48 \pm 0.41	-0.05 \pm 0.45	0.0736*	0.7257	0.0545*
LF (u.n) ϵ	49.72 \pm 14.45	41.93 \pm 11.19	27.68 \pm 19.10	46.89 \pm 21.91	0.0866*	0.7065	0.0805*
HF (u.n) ϵ	50.24 \pm 14.48	58.07 \pm 11.19	72.25 \pm 19.07	53.08 \pm 21.91	0.0870*	0.7046	0.0811*
α_1 ϵ	1.06 \pm 0.22	0.90 \pm 0.19	0.64 \pm 0.30	0.95 \pm 0.34	0.0396*	0.8570	0.0706*
α_1 Magnitud ϵ	0.55 \pm 0.12	0.40 \pm 0.18	0.56 \pm 0.25	0.56 \pm 0.24	0.9706	0.1298	0.8020
α_1 Signo ϵ	0.13 \pm 0.24	0.13 \pm 0.12	0.07 \pm 0.19	0.22 \pm 0.18	0.7107	0.3890	0.1788

Se utilizó la prueba ANOVA por contrastes teniendo en cuenta la edad materna como cofactor para los índices con distribución normal y la prueba de Kruskal Wallis por contrastes a los residuos obtenidos de la regresión lineal en los índices cuya distribución no fue normal, con un significado estadístico de $p < 0.10$. * Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa. € Indica índices que presentaron distribución normal. ⊥ Indica índices que no presentaron distribución normal. Subgrupos SM_S pacientes son SOP sin tratamiento con metformina, SM_D pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos sin tratamiento con metformina, CM_D pacientes son SOP con tratamiento de metformina y CM_D pacientes con patologías con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos con tratamiento de metformina.

En los análisis realizados, se pudo determinar que en ambos subgrupos afectados con SOP (SM_S y CM_S), fue posible detectar diferencias significativas en la mayoría de los índices, con un aumento general de la VFC en el subgrupo CM_S dado por un incremento de SDRR. Además, se determinó un aumento en los índices, RMSSD, pNN50 y HF (ms^2), que sugieren un predominio de actividad parasimpática del SNA, en este subgrupo con respecto al subgrupo SM_S, la cual puede estar influenciada por el tratamiento con la metformina.

Saranya *et al.* evaluaron el funcionamiento del SNA en pacientes no gestacionales con SOP, mediante el análisis de VFC a corto plazo, en donde obtuvieron que la relación LF/HF aumentó significativamente en los casos con SOP, en comparación con los controles y los índices de dominio de tiempo se redujeron indicando que estas pacientes tienen alterada la modulación autonómica en forma de una mayor actividad simpática [87]. Estos resultados se difieren con los encontrados en la presente investigación, lo que puede ser debido a que la población en ese estudio fue fuera del embarazo y además de que las pacientes no se encontraban tomando metformina.

Por otra parte, no se encontraron diferencias entre ambos subgrupos con deficiencia en el metabolismo de carbohidratos (SM_D y CM_D) por lo que se puede sugerir que la metformina no está teniendo un efecto significativo en los índices de VFC en estos padecimientos.

Los resultados muestran que la metformina tiene un efecto diferente en las patologías de SOP y de deficiencia en el metabolismo de carbohidratos en mujeres embarazadas de primer trimestre dado por los resultados comparativos en los subgrupos CM_S y CM_D, donde el subgrupo CM_D no muestra cambios significativos en la VFC, mientras el subgrupo CM_S tiene un predominio vagal evidenciado por el aumento de los índices RMSSD, pNN50 y HF (ms^2), lo que sugiere que la metformina en las pacientes con SOP tiene mayor influencia en la actividad parasimpática del SNA. Sin embargo, se ha mostrado que la administración intravenosa de la metformina en ratas produce disminución en la presión arterial media (PAM) e inhibe la actividad nerviosa simpática [88]. Otro estudio indica que la respuesta simpato inhibitoria, provocada por la metformina intravenosa, resulta de la acción de este fármaco para interrumpir la neurotransmisión en los ganglios simpáticos [89].

El efecto de la metformina en la VFC en los grupos estudiados en embarazo de primer trimestre es un área de investigación poco explorada. Un estudio realizado por Manzalla *et al.* con el fin de probar el efecto de la metformina sobre el SNA, comparó pacientes con DM tipo 2 de ambos sexos con sobrepeso tratados con dieta y metformina contra un grupo control, donde el tratamiento con metformina, se asoció con una mejoría significativa en el SNA dada por un aumento de índices de VFC como: Mean RR, LF (u.n) y la relación LF/HF y una disminución de HF (u.n) [90].

Otro estudio para determinar los efectos cardiovasculares de la metformina y vildagliptina en ratas con RI inducida por una dieta alta en grasas resultó que la metformina disminuyó la relación LF/HF y la disfunción cardíaca mientras que las ratas control sin RI inducida no mostraron ningún cambio en la VFC [91].

Es importante resaltar que ninguno de los estudios publicados sobre el efecto de la metformina en los índices de VFC se realizó en la condición de embarazo, la cual es conocido que provoca cambios en los índices de VFC en las patologías estudiadas.

Se debe considerar además que todas las pacientes no tenían suministrada la misma dosis de metformina, y no se conoció el período que las pacientes llevaban bajo

tratamiento. Además, se desconoce el tiempo de afectación de la patología en las pacientes y por tanto la huella de la patología en el organismo de las mismas.

En los índices no lineales, el exponente de escalamiento de corto plazo α_1 presenta diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D, indicando diferencias en los pacientes con SOP tratadas con metformina. Los exponentes de escalamiento de corto plazo α_1 Magnitud y α_1 Signo, no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados del exponente de escalamiento α_1 con un valor cercano a la unidad de los subgrupos SM_S, SM_D y CM_D sugieren que la VFC a corto plazo en estas pacientes no se ve comprometida teniendo una mayor correlación y fractalidad, lo que indica una dinámica de ritmo cardíaco irregular, en la regulación autonómica proporcionando capacidades estables y adaptables para la regulación lo que infiere menor alteración en el SNA en estas pacientes; mientras que para el subgrupo CM_S hay pérdida de correlación a largo plazo lo sugiere que el sistema pierde complejidad e integridad, dejando de ser un buen escenario para en SNA, incluso en otras patologías este valor de α_1 cercano a 0.5 ha llegado a ser predictor de mortalidad [92].

Peña et al. en un estudio a lo largo del embarazo no identificaron cambios significativos en α_1 , y α_1 Signo, entre los grupos gestacionales por trimestres, pero si cambios significativos en α_1 Magnitud, que indican un mayor grado de no linealidad después de aproximadamente 26 semanas de gestación [93].

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo a pacientes embarazadas de primer trimestre con las patologías de DM, SOP, RI e ICHOS y sin ser tratadas con metformina, no se encontraron diferencias en los índices de VFC, lo cual puede estar relacionado con el número de muestras utilizado en el estudio.

El efecto de la metformina en los índices de VFC en las pacientes de primer trimestre del embarazo, con las patologías mencionadas, mostró diferencias en las pacientes con SOP bajo tratamiento respecto al resto de los grupos; mientras que no se encontró un efecto en las pacientes con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos. Este resultado puede estar relacionado con la dosis de metformina administrada y el tiempo que las pacientes llevaban bajo tratamiento.

Se encontró un aumento de la VFC con una tendencia parasimpática y una disminución del exponente de escalamiento de corto plazo en las pacientes con SOP tratadas con metformina.

CAPÍTULO 7: LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

7.1- Limitaciones

- Estudio retrospectivo donde parte de la información necesaria para el seguimiento y el control del estudio no se pudo obtener (por ejemplo, tiempo de diagnóstico de la patología, valor de hemoglobina glucosilada, tiempo de tratamiento).
- Al estar basado en una base de datos previa fue limitado el número de casos obtenidos para las pacientes con SOP, el cual se redujo aún más cuando se eliminaron otras comorbilidades.
- El número de sujetos por patologías fue desbalanceado, por lo que no se pudo hacer un análisis por separado de cada patología con deficiencias en el metabolismo de carbohidratos.
- El número de pacientes sin tratamiento fue reducido, por ser la metformina el tratamiento más usado en estas patologías.

7.2- Perspectivas

- Realizar un estudio prospectivo y longitudinal en el embarazo para conocer el comportamiento del efecto de la metformina en los tres trimestres, teniendo en cuenta un aumento del número de muestras y profundizando en patologías más específicas.
- Ejecución de estudios en pacientes fuera del embarazo para analizar el efecto de la metformina en los índices de VFC y determinar la modulación del SNA.
- Evaluación de estudios en modelo animal en embarazo y fuera de este, con administración o no de metformina, para observar su efecto en los índices de VFC.

REFERENCIAS

- [1] E. D. Abel, K. M. O'Shea, and R. Ramasamy, "Insulin resistance: Metabolic mechanisms and consequences in the heart," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 32, no. 9, pp. 2068–2076, 2012.
- [2] G. Puavilai, S. Chanprasertyotin, and A. Sriphrapradaeng, "Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO Consultation criteria, and 1985 WHO criteria," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 44, no. 1, pp. 21–26, 1999.
- [3] K. Johansen, "Mild carbohydrate intolerance developing into classic juvenile diabetes," *Acta Med. Scand.*, vol. 189, no. 1–6, pp. 337–339, 2009.
- [4] D. M. Jensen, P. Damm, B. Sorensen, and L. Molsted-Pedersen, "Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: A study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 185, no. 2, pp. 413–419, 2001.
- [5] A. S. Balcioglu, S. Akinci, D. Cicek, and A. Coner, "Cardiac autonomic nervous dysfunction detected by both heart rate variability and heart rate turbulence in prediabetic patients with isolated impaired fasting glucose," *Anatol. J. Cardiol.*, vol. 16, no. 10, pp. 762–769, 2016.
- [6] A. Lansdown and D. A. Rees, "The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target?," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 77, no. 6, pp. 791–801, 2012.
- [7] R. Romero, O. Erez, M. Hüttemann, and E. Maymon, "Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 217, no. 3, pp. 282–302, 2017.

- [8] C. L. Li, C. Y. Pan, J. M. Lu, and Y. Zhu, "Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance," *Diabet. Med.*, vol. 16, no. 6, pp. 477–481, 1999.
- [9] U. Hostalek, M. Gwilt, and S. Hildemann, "Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention," *Drugs*, vol. 75, no. 10, pp. 1071–1094, 2015.
- [10] D. Farrar, M. Simmonds, M. Bryant, and T. A. Sheldon, "Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 7, no. 6, 2017.
- [11] S. G. Gray, T. M. McGuire, N. Cohen, and P. J. Little, "The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus," *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 19, no. 6, pp. 765–772, 2017.
- [12] Y. S. Al-Ruthia, H. Al-Mandeel, H. AlSanawi, and W. Mansy, "Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome," *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc.*, vol. 25, no. 5, pp. 795–800, 2017.
- [13] J. A. Marcinkevage and K. M. V. Narayan, "Gestational diabetes mellitus: taking it to heart," *Prim. Care Diabetes*, vol. 5, no. 2, pp. 81–88, 2011.
- [14] G. Rena, D. G. Hardie, and E. R. Pearson, "The mechanisms of action of metformin," *Diabetologia*, vol. 60, no. 9, pp. 1577–1585, 2017.
- [15] C. D. Kuo, G. Y. Chen, M. J. Yang, and H. M. Lo, "Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy," *Br. J. Anaesth.*, vol. 84, no. 3, pp. 323–329, 2000.
- [16] R. McCraty and F. Shaffer, "Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk," *Glob. Adv. Health Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 46–61, 2015.
- [17] T. Thong, K. Li, J. McNames, M. Aboy, and B. Goldstein, "Accuracy of ultra-short heart rate variability measures," *Proc. 25th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Cat No03CH37439*, vol. 3, pp. 2424–2427, 2003.

- [18] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim, and J. S. Suri, "Heart rate variability: a review," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 44, no. 12, pp. 1031–1051, 2006.
- [19] S.-C. Mirescu, A. Loredana Ciocoiu, L. David, and C. Tarba, *Heart rate variability: a practical review for the beginner*, vol. 62. 2017.
- [20] F. Shaffer and J. P. Ginsberg, "An overview of heart rate variability metrics and norms," *Front. Public Health*, vol. 5, 2017.
- [21] J. Pumpura, K. Howorka, D. Groves, M. Chester, and J. Nolan, "Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications," *Int. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 1, pp. 1–14, 2002.
- [22] S. Guzzetti, M. G. Signorini, C. Cogliati, and S. Mezzetti, "Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients," *Cardiovasc. Res.*, vol. 31, no. 3, pp. 441–446, 1996.
- [23] R. E. Kleiger, P. K. Stein, and J. T. Bigger, "Heart rate variability: measurement and clinical utility," *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiol. Inc*, vol. 10, no. 1, pp. 88–101, 2005.
- [24] "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065, 1996.
- [25] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, "A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability," *Front. Psychol.*, vol. 5, 2014.
- [26] K. Umetani, D. H. Singer, R. McCraty, and M. Atkinson, "Twenty-four-hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 31, no. 3, pp. 593–601, 1998.

- [27] A. Eke, P. Herman, L. Kocsis, and L. R. Kozak, "Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals," *Physiol. Meas.*, vol. 23, no. 1, pp. R1-38, 2002.
- [28] P. Gomis, P. Caminal, M. Vallverdú, and G. W. Wagner, "Análisis fractal del control autonómico del ritmo cardiaco durante oclusión coronaria," *Rev. Iberoam. Automática E Informática Ind.*, vol. 3, no. 3, pp. 116–122, 2010.
- [29] C. -K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series," *Chaos Interdiscip. J. Nonlinear Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 82–87, 1995.
- [30] Y. Ashkenazy, S. Havlin, P. C. Ivanov, and C.-K. Peng, "Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series," *Phys. Stat. Mech. Its Appl.*, vol. 323, pp. 19–41, 2003.
- [31] Y. Ashkenazy, P. C. Ivanov, S. Havlin, and C. K. Peng, "Decomposition of heartbeat time series: scaling analysis of the sign sequence," *Comput. Cardiol.*, vol. 27, pp. 139–142, 2000.
- [32] T. Schreiber and A. Schmitz, "Surrogate time series," *Phys. Nonlinear Phenom.*, vol. 142, no. 3–4, pp. 346–382, 2000.
- [33] A. Corbatón Anchuelo, R. Cuervo Pinto, and M. Serrano Ríos, "Diabetes mellitus. Concepto, clasificación y mecanismos etiopatogénicos," *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado*, vol. 9, no. 16, pp. 963–970, 2004.
- [34] T. A. Buchanan, A. Xiang, S. L. Kjos, and R. Watanabe, "What Is Gestational Diabetes?," *Diabetes Care*, vol. 30, no. Supplement 2, pp. S105–S111, 2007.
- [35] C. Kim, K. M. Newton, and R. H. Knopp, "Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 10, pp. 1862–1868, 2002.

- [36] J. L. Sievenpiper, A. L. Jenkins, D. L. Whitham, and V. Vuksan, "Insulin resistance: concepts, controversies, and the role of nutrition," *Can. J. Diet. Pract. Res.*, vol. 63, no. 1, pp. 20–32, 2002.
- [37] W. T. Cefalu, "Insulin resistance: cellular and clinical concepts," *Exp. Biol. Med.*, vol. 226, no. 1, pp. 13–26, 2001.
- [38] R. Berni Canani, V. Pezzella, A. Amoroso, and T. Cozzolino, "Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children," *Nutrients*, vol. 8, no. 3, p. 157, 2016.
- [39] I. Dravecká, J. Figurová, M. Javorsky, and J. Petříková, "The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome - a preliminary study," *Physiol. Res.*, vol. 65, no. 5, pp. 815–822, 2016.
- [40] R. Vargas, J. T. Repke, and S. H. Ural, "Type 1 diabetes mellitus and pregnancy," *Rev. Obstet. Gynecol.*, vol. 3, no. 3, pp. 92–100, 2010.
- [41] K. Cypryk, L. Czupryniak, J. Wilczynski, and A. Lewinski, "Diabetes screening after gestational diabetes mellitus: poor performance of fasting plasma glucose," *Acta Diabetol.*, vol. 41, no. 1, pp. 5–8, 2004.
- [42] A. C. Polanco Ponce, M. C. Revilla Monsalve, M. A. Palomino Garibay, and S. Islas Andrade, "Effect of maternal diabetes on human and rat fetal development," *Ginecol. Obstet. Mex.*, vol. 73, no. 10, pp. 544–552, 2005.
- [43] K. Cypryk, L. Bartyzel, M. Zurawska-Klis, and W. Mlynarski, "Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes pregnancy shows that fetal heart rate correlates with maternal glycemia," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 17, no. 9, pp. 619–624, 2015.
- [44] J. Dahlgren, "Pregnancy and insulin resistance," *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, vol. 4, no. 2, pp. 149–152, 2006.
- [45] X.-L. Zeng, Y.-F. Zhang, Q. Tian, Y. Xue, and R.-F. An, "Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 36, p. e4526, 2016.

- [46] P. Castro-Martínez, M. Guadalupe, V. Castillo-Anaya, A. Ochoa-Aguilar, and S. A. Godínez-Gutiérrez, "Metformin and its current applications in the clinical setting," *Med. Interna México*, vol. 30, no. 5, pp. 562–574, 2014.
- [47] F. Relimpio, A. Pumar, F. Losada, and M. A. Mangas, "Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial," *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 15, no. 12, pp. 997–1002, 1998.
- [48] I. Pernicova and M. Korbonits, "Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 10, no. 3, pp. 143–156, 2014.
- [49] L. B. A. Rojas and M. B. Gomes, "Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes," *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 5, p. 6, 2013.
- [50] T. Kazerooni and M. Dehghan-Kooshkghazi, "Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 17, no. 1, pp. 51–56, 2003.
- [51] C. J. Glueck, N. Goldenberg, P. Wang, and M. Loftspring, "Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy," *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 19, no. 3, pp. 510–521, 2004.
- [52] M. R. Begum, N. N. Khanam, E. Quadir, and J. Ferdous, "Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome," *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 35, no. 2, pp. 282–286, 2009.
- [53] M. Baumert, M. Javorka, A. Seeck, and R. Faber, "Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy," *Comput Biol Med*, vol. 42, no. 3, pp. 347–352, Mar. 2012.

- [54] P. K. Stein, M. T. Hagley, P. L. Cole, and P. P. Domitrovich, "Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 180, no. 4, pp. 978–985, 1999.
- [55] P. Antonazzo, I. Cetin, D. Tarricone, and F. Lombardi, "Cardiac autonomic modulation in normal, high-risk, and in vitro fertilization pregnancies during the first trimester," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 190, no. 1, pp. 199–205, 2004.
- [56] R.-G. Yeh, J.-S. Shieh, G.-Y. Chen, and C.-D. Kuo, "Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women," *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 150, no. 1–2, pp. 122–126, 2009.
- [57] N. Heiskanen, H. Saarelainen, H. Kärkkäinen, and P. Valtonen, "Gestational diabetic patients with adequate management have normal cardiovascular autonomic regulation during the third trimester of pregnancy and 3 months after delivery," *J. Diabetes Complications*, vol. 24, no. 4, pp. 234–241, 2010.
- [58] A. Perciaccante, A. Fiorentini, A. Paris, and P. Serra, "Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 6, no. 19, 2006.
- [59] D. E. Flanagan, J. C. Vaile, G. W. Petley, and V. M. Moore, "The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 4, pp. 1263–1267, 1999.
- [60] A. Yildirim, F. Aybar, G. Kabakci, H. Yarali, and A. Oto, "Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome," *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiol. Inc*, vol. 11, no. 4, pp. 306–312, 2006.
- [61] G. Tekin, A. Tekin, E. B. Kiliçarslan, and B. Haydardedeoğlu, "Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome," *Int. J. Cardiol.*, vol. 130, no. 1, pp. 49–55, 2008.
- [62] E. Qvigstad, "The diversity of gestational diabetes: a therapeutic challenge," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 178, no. 3, pp. C1–C5, 2018.

- [63] Vanlalhruii, R. Dasgupta, R. Ramachandran, and J. E. Mathews, "How safe is metformin when initiated in early pregnancy? A retrospective 5-year study of pregnant women with gestational diabetes mellitus from India," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 137, pp. 47–55, 2018.
- [64] M. Ruiz-Ramos, A. Escolar-Pujolar, E. Mayoral-Sánchez, and F. L. Corral-San, "Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities.," *Gac. Sanit.*, vol. 20 Suppl 1, pp. 15–24, 2006.
- [65] International Diabetes Federation, "IDF Diabetes Atlas," 2017. [Online]. Available: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. [Accessed: 09-Feb-2018].
- [66] "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT)", Secretaría de Salud de México, 2016.
- [67] C. Iavazzo and N. Vitoratos, "Polycystic ovarian syndrome and pregnancy outcome," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 282, no. 3, pp. 235–239, 2010.
- [68] S. W. Wen, R.-H. Xie, H. Tan, M. C. Walker, G. N. Smith, and R. Retnakaran, "Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: Pre-conception origins?," *Med. Hypotheses*, vol. 79, no. 1, pp. 120–125, 2012.
- [69] T. Sir-Petermann, A. Ladrón de Guevara, A. C. Villarroel, J. Preisler, and B. Echiburú, "Síndrome de ovario poliquístico y embarazo," *Rev. Médica Chile*, vol. 140, no. 7, pp. 919–925, 2012.
- [70] A. F. G. Cicero, E. Tartagni, and S. Ertek, "Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice," *Arch. Med. Sci. AMS*, vol. 8, no. 5, pp. 907–917, 2012.
- [71] "Data Acquisition, Loggers, Amplifiers, Transducers, Electrodes | BIOPAC," *BIOPAC Systems, Inc.* [Online]. Available: <https://www.biopac.com/>. [Accessed: 11-Feb-2018].
- [72] J. Pan and W. J. Tompkins, "A real-time QRS detection algorithm," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 32, no. 3, pp. 230–236, 1985.

- [73] N. Wessel, A. Voss, H. Malberg, and C. Ziehm, "Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data," *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*, vol. 11, no. 3, pp. 159–173, 2000.
- [74] M. P. Tarvainen, J. Lipponen, J.-P. Niskanen, and P. O. Ranta-aho, "Kubios HRV Version 3 – User's Guide.," Kuopio: University of Eastern Finland, 2017.
- [75] M. P. Tarvainen, P. O. Ranta-Aho, and P. A. Karjalainen, "An advanced detrending method with application to HRV analysis," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, no. 2, pp. 172–175, 2002.
- [76] A. Boardman, F. S. Schindwein, A. P. Rocha, and A. Leite, "A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability," *Physiol. Meas.*, vol. 23, no. 2, p. 325, 2002.
- [77] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, and J. M. Hausdorff, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation*, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, 2000.
- [78] "Detrended Fluctuation Analysis (DFA)." [Online]. Available: <https://www.physionet.org/physiotools/dfa/>. [Accessed: 11-Feb-2018].
- [79] J.A. Di Rienzo, F. Casanoves, M.G. Balzarini, and L. Gonzalez, "InfoStat versión 2016," Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 2016.
- [80] M. Pöyhönen-Alho, M. Viitasalo, M. G. Nicholls, and B.-M. Lindström, "Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes," *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 27, no. 9, pp. 988–994, 2010.
- [81] N. Vijaykumar, S. P. Badiger, T. Sharankumar, and S. C. Nallulwar, "Cardiovascular autonomic functional modulation in polycystic ovarian syndrome: a cross sectional study," *Indian J. Clin. Anat. Physiol.*, vol. 3, p. 27, 2016.
- [82] J. Zhang, "Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects," *J. Manipulative Physiol. Ther.*, vol. 30, no. 5, pp. 374–379, 2007.

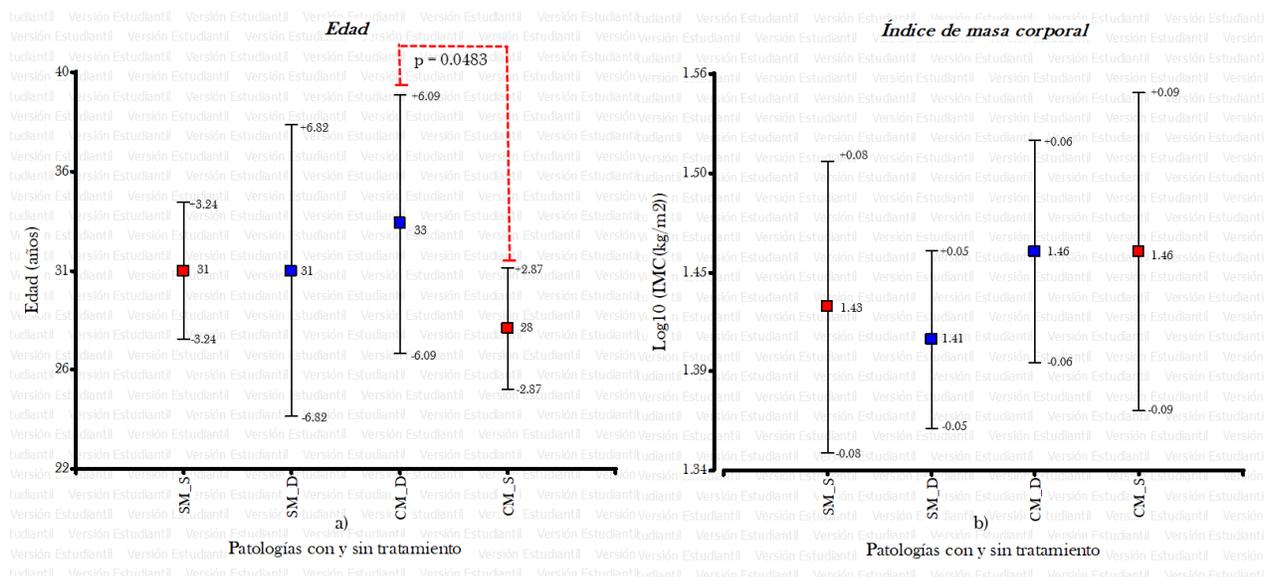
- [83] A. Voss, A. Heitmann, R. Schroeder, A. Peters, and S. Perz, "Short-term heart rate variability--age dependence in healthy subjects," *Physiol. Meas.*, vol. 33, no. 8, pp. 1289–1311, 2012.
- [84] A. Voss, H. Malberg, A. Schumann, and N. Wessel, "Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy," *Am. J. Hypertens.*, vol. 13, no. 11, pp. 1218–1225, 2000.
- [85] A. Molfino, A. Fiorentini, L. Tubani, and M. Martuscelli, "Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 63, no. 10, pp. 1263–1265, 2009.
- [86] M. Vallejo, M. F. Márquez, V. H. Borja-Aburto, M. Cárdenas, and A. G. Hermosillo, "Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability: a multivariable analysis," *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.*, vol. 15, no. 4, pp. 292–298, 2005.
- [87] K. Saranya, G. K. Pal, S. Habeebullah, and P. Pal, "Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with polycystic ovary syndrome," *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 40, no. 1, pp. 192–199, 2014.
- [88] J. S. Petersen and G. F. DiBona, "Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 27, no. 3 Pt 2, pp. 619–625, 1996.
- [89] J. S. Petersen, W. Liu, D. R. Kapusta, and K. J. Varner, "Metformin inhibits ganglionic neurotransmission in renal nerves," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 29, no. 5, pp. 1173–1177, 1997.
- [90] D. Manzella, R. Grella, K. Esposito, and D. Giugliano, "Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration," *Am. J. Hypertens.*, vol. 17, no. 3, pp. 223–227, 2004.
- [91] N. Apaijai, H. Pintana, S. C. Chattipakorn, and N. Chattipakorn, "Cardioprotective effects of metformin and vildagliptin in adult rats with insulin resistance induced by a high-fat diet," *Endocrinology*, vol. 153, no. 8, pp. 3878–3885, 2012.

[92] Y. Yamamoto, Y. Nakamura, H. Sato, and M. Yamamoto, "On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of vagal blockade," *Am. J. Physiol.*, vol. 269, no. 4 Pt 2, pp. R830-837, 1995.

[93] M. A. Peña, J. C. Echeverría, M. T. García, M. R. Ortiz, and R. González-Camarena, "Short-term heart rate dynamics of pregnant women," *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 159, no. 1–2, pp. 117–122, 2011.

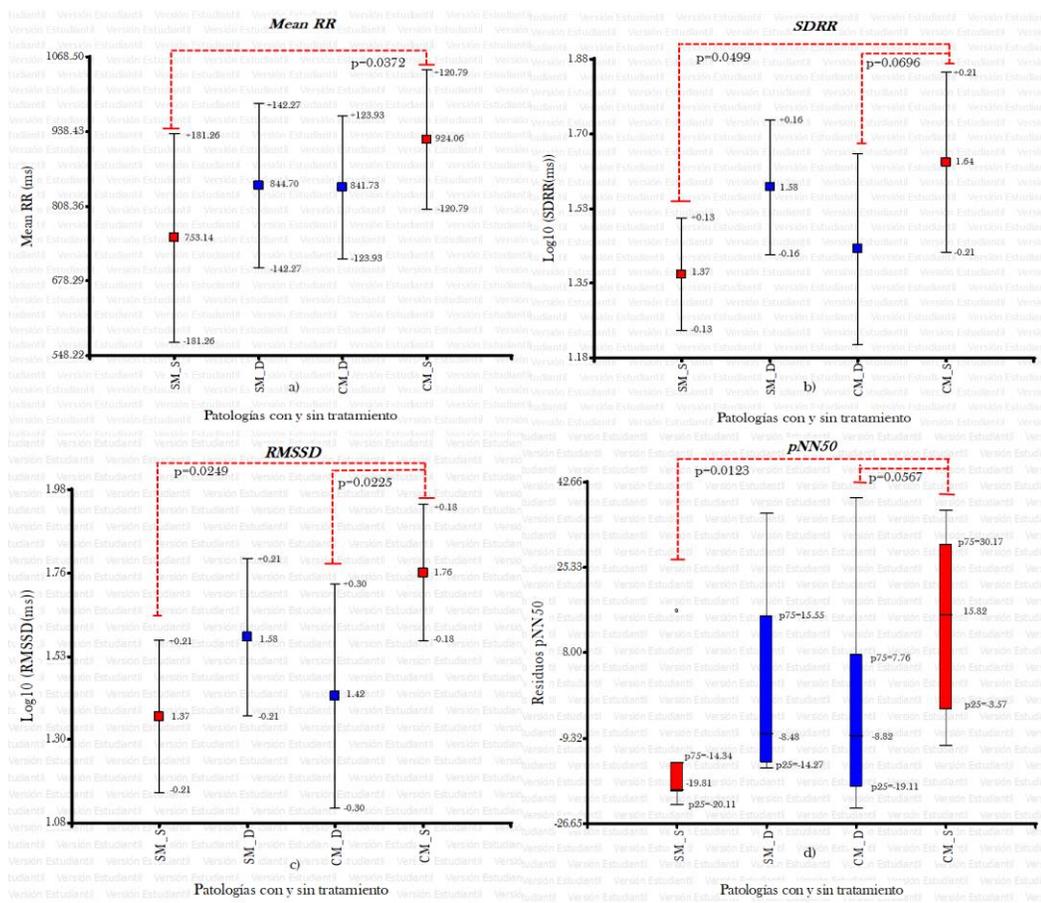
ANEXOS

ANEXO I: GRÁFICAS DE LA EDAD MATERNA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL



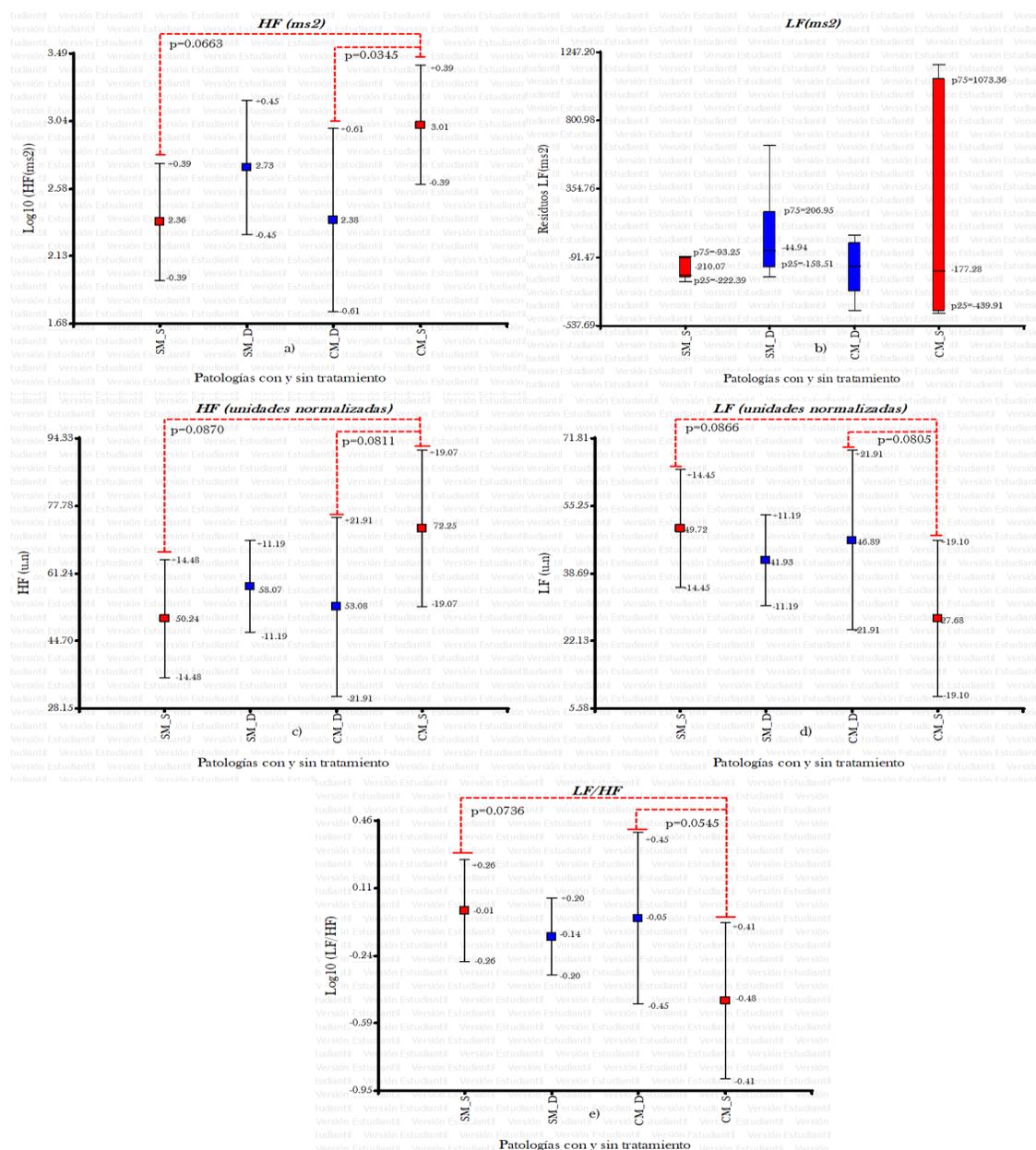
Gráficas de media \pm desviación estándar para los índices a) edad materna mostrando diferencias significativas entre el subgrupo CM_D y el subgrupo CM_S, b) índice de masa corporal sin diferencias significativas.

ANEXO II: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC EN EL DOMINIO DEL TIEMPO



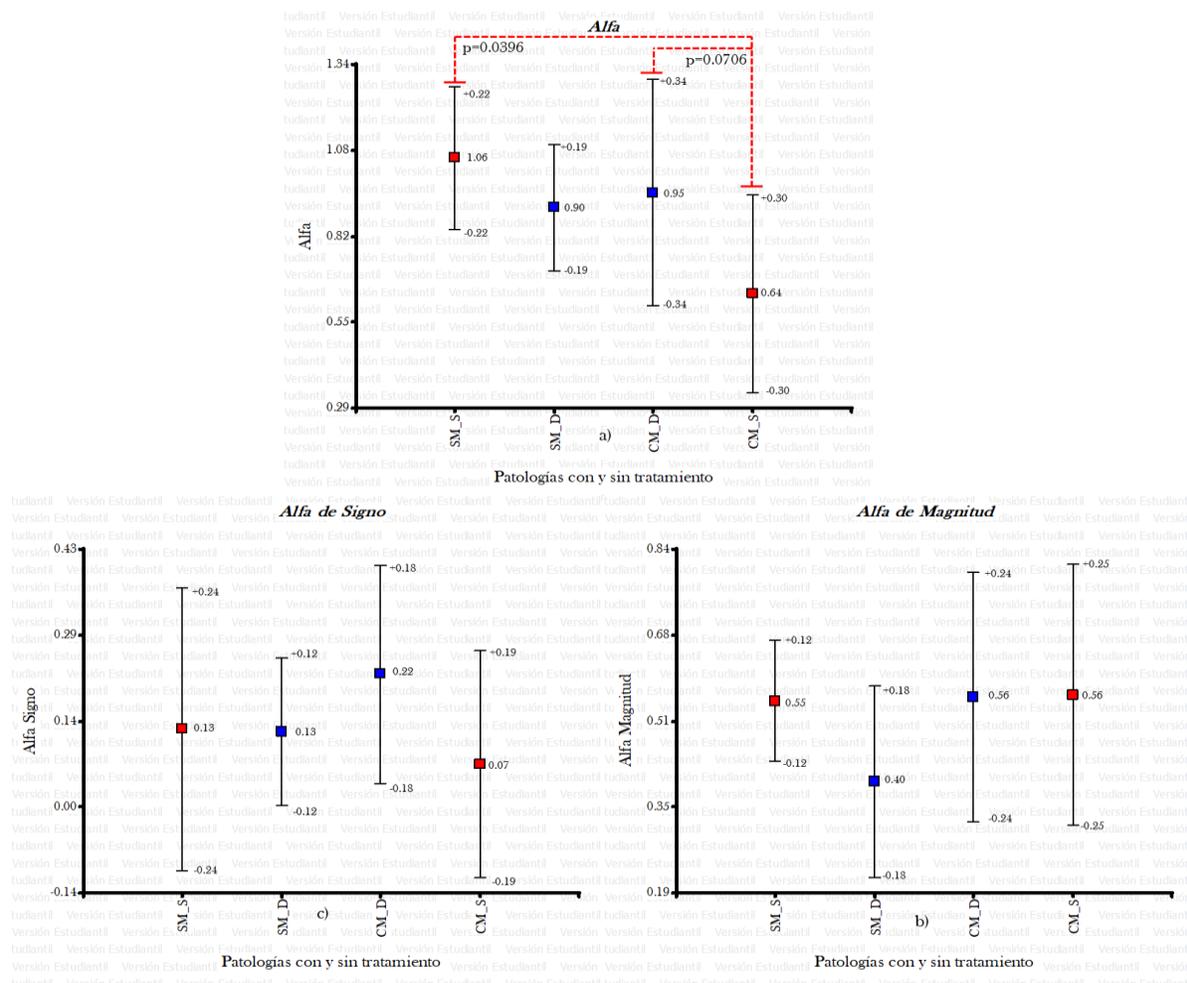
Análisis comparativo de los índices de VFC en el dominio del tiempo. Gráficas de media \pm desviación estándar de a) Índice Mean RR con diferencias significativas en el subgrupo CM_S respecto al subgrupo SM_S; b) Índice SDRR con diferencias significativas en el subgrupo CM_S respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; c) Índice RMSSD con diferencias significativas en el subgrupo CM_S respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; y gráfica de mediana (percentil 25 – percentil 75) de d) Índice pNN50 con diferencias significativas en el subgrupo CM_S respecto a los subgrupos SM_S y CM_D.

ANEXO III: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA



Análisis comparativo de los índices de VFC en el dominio de la frecuencia. Gráficas de media \pm desviación estándar de a) Índice HF (ms²) presenta diferencias significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; c) Índice HF en unidades normalizadas (u.n) presenta diferencias significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; d) Índice LF en unidades normalizadas (u.n) presenta diferencias significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; e) Índice LF/HF presenta diferencias significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; y gráfica de mediana (percentil 25 – percentil 75) de b) Índice LF (ms²) no presenta diferencias estadísticas entre ningún subgrupo estudiado.

ANEXO IV: GRÁFICAS DE LOS ÍNDICES DE VFC NO LINEALES



Análisis comparativo de los índices de VFC no lineales. Gráficas de media \pm desviación estándar de a) exponente de escalamiento de corto plazo α_1 presenta diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo CM_S con respecto a los subgrupos SM_S y CM_D; b) exponente de escalamiento de corto plazo α_1 Magnitud sin presentar diferencias; c) exponente de escalamiento de corto plazo α_1 Signo sin diferencias significativas



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado de Ingeniería Biomédica

ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA
FRECUENCIA CARDÍACA EN MUJERES
EMBARAZADAS DE PRIMER TRIMESTRE TRATADAS
CON METFORMINA

Tesis que presenta
Ing. Ana Delia Sorí Martínez
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesores:

Dr. Miguel Ángel Peña Castillo
Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González

Sinodales:

Dra. Claudia Lerma González
Dr. Mario Guzmán Huerta
Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

13 de abril de 2018
Ciudad de México



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00116

Matricula: 2162800117

ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN MUJERES EMBARAZADAS DE PRIMER TRIMESTRE TRATADAS CON METFORMINA

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 13 del mes de abril del año 2018 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA




ANA DELIA SORI MARTINEZ
ALUMNA

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: ANA DELIA SORI MARTINEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

REVISÓ



LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTA



DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ

VOCAL



DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

SECRETARIO



DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA