

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ANÁLISIS DE LAS FLUCTUACIONES DE LA
FRECUENCIA CARDIACA EN MUJERES
EMBARAZADAS CON DIABETES
PREGESTACIONAL QUE PRESENTAN FETOS
CON ALTERACIONES EN EL CRECIMIENTO

Tesis que presenta
Guillermo Maldonado Sandoval
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Asesor: Miguel Ángel Peña Castillo

Jurado calificado

Presidente: Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta

Secretario: Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

Vocal: Dra. Claudia Lerma González

México, D.F. 16 de Enero del 2015

A mis papás Genoveva y Guillermo por apoyarme en todo

A mis hermanas Fer y Moni por estar siempre al pendiente de mí

A Debo por ser una parte muy grande e importante de mi vida

A toda mi familia por estar siempre conmigo

Agradecimientos

A mi asesor Miguel Ángel pero el apoyo que me ha dado desde la licenciatura y a todo lo largo de la maestría. Por todo el tiempo invertido, los conocimientos compartidos y el interés que mostro en el presente trabajo.

A los profesores Juan Carlos y Ramón por su interés en mi trabajo, así como por su aporte de comentarios, críticas y sugerencias al mismo.

A todas las participantes del estudio (mujeres embarazadas) por su apoyo a la presente investigación.

Al instituto nacional de perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en especial al doctor Mario E. Guzmán Huerta, por darnos todas las facilidades para llevar a cabo este proyecto en sus instalaciones y por el apoyo y el interés mostrado durante la realización del mismo.

A los sinodales por dedicar tiempo, conocimientos y su experiencia a la revisión de mi trabajo de maestría, sus comentarios enriquecieron esta tesis: Dr. Mario E. Guzmán y Dra. Claudia Lerma.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y a la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM-I) por su apoyo y los recursos brindados para el desarrollo de este proyecto de investigación

Resumen

Las alteraciones en el crecimiento fetal, en especial la macrosomía, ha sido directamente relacionada con el pobre control de la glicemia materna, ocasionado principalmente por la presencia de diabetes en la madre. Sin embargo la incidencia de esta alteración en numerosas ocasiones se presenta a pesar de existir un control de la glicemia por parte de madre. Es por ello que surge el interés por estudiar otros factores que pudieran estar contribuyendo en la aparición de esta alteración en el crecimiento fetal. El **sistema nervioso autónomo (SNA)** en especial la parte parasimpática, realiza ajustes que permiten contener un proceso inflamatorio propio de la diabetes *mellitus*, el cual genera una disminución de la acción de la insulina en los tejidos.

En este trabajo se analizaron **las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (FFC)** con la finalidad de identificar la existencia de alteraciones a nivel de SNA entre las madres con diabetes pregestacional que presentaban fetos con **alteraciones en el crecimiento (AC)** (macrosomía y restricción al crecimiento intrauterino (RCIU)) y las madres con diabetes pregestacional que presentaban fetos con **peso adecuado para la edad gestacional (PAEG)**. Adicionalmente se analizó otro grupo de mujeres cuyo embarazo fue considerado de bajo riesgo y con fetos normales (Sanas).

Se adquirieron registros de corta duración (≈ 10 minutos) de las series de tiempos entre intervalos RR. De cada registro se seleccionaron 600 intervalos RR para el análisis de las FFC. El análisis se realizó en el dominio del tiempo (RMSSD, pNN50 y STDRR) y en el dominio de la frecuencia (HF, LF, HF(u.n.), LF(u.n.), energía total y LF/HF). También se realizó un **análisis de las fluctuaciones sin tendencia (por sus siglas en inglés DFA)**, del cual se obtuvieron los exponentes de escalamiento en el corto plazo (α_1 , $\alpha_{1\text{Signo}}$ y $\alpha_{1\text{Magnitud}}$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de madres diabéticas con fetos con AC con respecto al grupo de madres diabéticas con fetos con PAEG. Sin embargo se observó que existían índices de la FFC con valores significativamente menores en el grupo de madres diabéticas con fetos con

PAEG con respecto al grupo de Sanas (diferencia estadísticamente significativa en los parámetros SDRR ($p < 0.05$), RMSSD ($p < 0.05$), pNN50 ($p < 0.01$), HF ($p < 0.01$), LF ($p < 0.05$), HF (u.n.) ($p < 0.05$), LF/HF ($p < 0.01$), α_1 ($p < 0.05$) y $\alpha_{1\text{Signo}}$ ($p < 0.05$)) situación que no fue tan evidente en el grupo de madres diabéticas con fetos con AC con respecto a las madres Sanas (diferencia estadísticamente significativa en los parámetros pNN50 ($p < 0.01$), HF ($p < 0.01$) y $\alpha_{1\text{Signo}}$ ($p < 0.05$)). Estos resultados sugieren la presencia de una actividad vagal aumentada en las mujeres con diabetes pregestacional con fetos con AC (en comparación con las mujeres diabéticas con fetos con PAEG).

Debido a que las madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y fetos con AC) presentaban edades mayores con respecto a las madres Sanas y a que diversos autores han reportado cambios en las FFC debidos a la edad, se realizó una corrección por edad materna para cada parámetro adquirido del análisis de las FFC. Al realizar el análisis de residuos, únicamente fue posible observar diferencias estadísticamente significativas en el exponente de escalamiento $\alpha_{1\text{Signo}}$ entre el grupo de madres sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC, siendo en este último significativamente mayor.

Los resultados obtenidos en esta tesis sugieren que existe una menor anticorrelación en las FFC de madres con diabetes pregestacional que presentan fetos con AC con respecto a madres sanas. Al considerar que la anticorrelación en la frecuencia cardiaca está dada por la presencia de dos atractores (simpático y parasimpático) que actúan en sentidos puestos, es posible afirmar que, en base a este resultado, el simpático o el parasimpático tienen un predominio sobre las FFC.

La menor anticorrelación podría indicar que el grupo de madres con fetos con AC presentan una mayor presencia parasimpática, lo cual podría relacionarse con una respuesta aumentada de los mecanismos antiinflamatorios para contener el proceso inflamatorio propio de la diabetes y del embarazo que lleva a un estado de resistencia a la insulina.

Con la finalidad de poder confirmar la presencia de una actividad parasimpática aumentada en un futuro será necesario eliminar los efectos de la

edad sobre las FFC en ambos grupos (madres con diabetes pregestacional y madres sanas),

Lista de figuras y tablas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Serie de tiempo integrada	15
Figura 2. Análisis para dos cardiogramas de 24 horas de duración	16
Figura 3. La vía colinérgica antiinflamatoria colinérgico	32
Figura 4. Parte aferente y eferente de la vía colinérgica antiinflamatoria.	34
Figura 5. Equipo Polar s810i	37
Figura 6. Diagrama de la metodología propuesta.....	43
Figura 7. Diagrama de cajas de la edad de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	45
Figura 8. Diagrama de cajas del RR promedio de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	47
Figura 9. Diagrama de cajas de la STDRR de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	48
Figura 10. Diagrama de cajas de la RMSSD de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	49
Figura 11. Diagrama de cajas del pNN50 de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	50
Figura 12. Diagrama de cajas de LF (ms ²) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	51
Figura 13. Diagrama de cajas de HF (ms ²) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	52
Figura 14. Diagrama de cajas de LF (n.u.) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	53
Figura 15. Diagrama de cajas de HF (n.u.) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	54
Figura 16. Diagrama de cajas de la energía total del espectro en frecuencia de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas.....	55
Figura 17. Diagrama de cajas de la LF/HF de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	56

Figura 18. Diagrama de cajas de α_1 de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	57
Figura 19. Diagrama de cajas de α_1 de magnitud de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	58
Figura 20. Diagrama de cajas de α_1 de signo de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas	59
Figura 21. Regresión lineal RR promedio contra la edad materna	60
Figura 22. Regresión lineal de STDRR contra la edad materna.....	60
Figura 23. Regresión lineal de RMSSD contra la edad materna	61
Figura 24. Regresión lineal de pNN50 contra la edad materna	61
Figura 25. Regresión lineal de LF (ms ²) contra la edad materna	62
Figura 26. Regresión lineal de HF (ms ²) contra la edad materna.....	62
Figura 27. Regresión lineal de LF (u.n.) contra la edad materna.....	63
Figura 28. Regresión lineal de HF (u.n.) contra la edad materna.....	63
Figura 29. Regresión lineal de energía total contra la edad materna	64
Figura 30. Regresión lineal de LF/HF contra la edad materna	64
Figura 31. Regresión lineal de α_1 contra la edad materna.....	65
Figura 32. Regresión lineal de α_1 de magnitud contra la edad materna	65
Figura 33. Regresión lineal de α_1 de signo contra la edad materna	66
Figura 34. Diagrama de cajas del RR promedio de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	68
Figura 35. Diagrama de cajas de la STDRR de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna.....	69
Figura 36. Diagrama de cajas de la RMSSD entre periodos cardiacos de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	69
Figura 37. Diagrama de cajas de pNN50 de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna.....	70

Figura 38. Diagrama de cajas de LF de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	70
Figura 39. Diagrama de cajas de la energía de HF de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	71
Figura 40. Diagrama de cajas de LF (n.u.) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	71
Figura 41. Diagrama de cajas de la energía de HF (n.u.) de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	72
Figura 42. Diagrama de cajas de la energía total de la banda de frecuencia de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna.	72
Figura 43. Diagrama de cajas de LF/HF de las madres con fetos del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna.	73
Figura 44. Diagrama de cajas de α_1 de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	73
Figura 45. Diagrama de cajas de α_1 de magnitud de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	74
Figura 46. Diagrama de cajas de α_1 de signo de las madres del grupo AC, PAEG y Sanas posterior a la correccion por edad materna	75
Figura 47. Esquema de fluctuaciones aleatorias con (a) dos niveles diferentes de la atracción y (b) un único nivel de atracción y su descomposición en signo (c) y (d)	85

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Media \pm la desviación estándar de las características de la los 3 grupos de madres analizados y resultados de las pruebas estadísticas realizadas	44
Tabla 2. Media \pm la desviación estándar para cada parámetro de HRV de cada grupo de madres analizado y resultados de las pruebas estadísticas realizadas .	46
Tabla 3. Media \pm la desviación estándar para cada parámetro de HRV, corregidos por edad materna) de cada grupo de madres analizado y resultados de las pruebas estadísticas realizadas	67

Abreviaturas

AC	AC Alteración del crecimiento (refiriéndose en específico a macrosomía fetal y restricción al crecimiento intrauterino). En la sección de resultados se utiliza para hacer referencia al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con alteraciones en el crecimiento.
ACh	Acetilcolina (siglas en inglés)
DFA	Análisis de las fluctuaciones sin tendencia (siglas en inglés).
DG	Diabetes gestacional.
Energía total	Variación total de los intervalos RR de un segmento temporal. Medio en ms^2 .
FFC	FFC Fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.
FID	Federación Internacional de Diabetes.
HF	Alta frecuencia (siglas en inglés). Hace referencia a la potencia espectral en la banda 0.15 a 0.4 Hz. Medida en ms^2 .
HF (n.u.)	Potencia espectral en la banda de alta frecuencia expresada en unidades normalizadas.
HRV	HRV Variabilidad de la frecuencia cardíaca (siglas en inglés).
IL-10	Interleucina 10
IL-18	Interleucina 18
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
LF	Baja frecuencia (siglas en inglés). Hace referencia a la potencia espectral en la banda 0.04 a 0.15 Hz. Medida en ms^2 .
LF (n.u.)	Potencia espectral en la banda de baja frecuencia expresada en unidades normalizadas.
LF/HF	Proporción entre LF y HF.

PAEG	PAEG Peso adecuado para la edad gestacional. En la sección de resultados se utiliza para hacer referencia al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con peso adecuado para la edad gestacional.
PCR	Proteína C reactiva
pNN50	Porcentaje de diferencias absolutas en intervalos R-R consecutivos mayores a 50 milisegundos.
RCIU	Restricción al crecimiento intrauterino.
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos R-R adyacentes. Medido en ms.
RR medio	Tiempo promedio de los intervalos R-R. Medido en milisegundos.
Sanas	Sanas En la sección de resultados de utiliza para hacer referencia al grupo de madres con embarazos considerados de bajo riesgo y con fetos sanos.
SDNN SDRR	Desviación estándar de todos los intervalos R-R identificados en el electrocardiograma. Medida en ms.
SNA	Sistema nervioso autónomo.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa (siglas en inglés).
TNF	Factor de necrosis tumoral

Contenido

Resumen	i
Lista de figuras y tablas	iv
Abreviaturas	vii
Contenido	ix
Capítulo 1. Introducción	1
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	4
1.3 Planteamiento del problema	6
1.4 Hipótesis y Objetivos	8
1.5 Justificación	9
Capítulo 2. Marco teórico	10
2.1 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	10
2.2 El embarazo como un estado diabetogénico	19
2.2.1 Escenario inflamatorio en la gestación	20
2.2.2 Análisis de la HRV durante la gestación	21
2.3 La diabetes como un proceso inflamatorio presente durante la gestación	24
2.3.1 Relación con parámetros de HRV	25
2.3.2 Relación con la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal	26
2.4 La diabetes mellitus como un estado de inflamación	29
2.4.1 Relación de la diabetes mellitus con parámetros de HRV	29
2.5 Vía colinérgica antiinflamatoria	32
2.5.1 Relación con parámetros de HRV	34
Capítulo 3. Metodología	36

3.1 Características de la muestra y materiales	36
3.2 Adquisición de la señal	37
3.3 Método para analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca	39
3.3.1 Análisis en el dominio del tiempo	39
3.3.2 Análisis en el dominio de la frecuencia	39
3.3.3 Análisis no lineal	40
3.4 Análisis estadístico	41
Capítulo 4. Resultados	44
4.1 Resultado de la evaluación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca	44
Capítulo 5. Discusión, conclusiones y perspectivas	76
5.1 Discusión de la evaluación en el dominio del tiempo y de la frecuencia de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca	77
5.2 Discusión de la evaluación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca utilizando métodos no lineales	83
5.3 Conclusiones de las alteraciones en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en mujeres con diabetes pre gestacional que presentan fetos con alteraciones en el crecimiento	88
5.4 Limitaciones y consideraciones	89
5.5 Perspectivas	90
Referencias	91

Capítulo 1. Introducción

1.1 Introducción

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que 21,4 millones o el 16.8% de los nacidos vivos en 2013 estuvieron expuestos a algún tipo de hiperglucemia durante el embarazo, de los cuales se estima que el **16%** fueron debidos a **diabetes pregestacional** (se refiere a pacientes conocidas con diabetes tipo 1 o 2 que se embarazan). En la región de América del norte y el caribe se estima que existe una prevalencia del 10.9% de hiperglucemia durante el embarazo. Además de que el 91.6% de los casos de hiperglucemia durante el embarazo estaban en países de ingresos medios y bajos (International Diabetes Federation, 2013)

Exponer al feto a concentraciones elevadas de glucosa desde el primer trimestre del embarazo promueve desde alteraciones en el crecimiento fetal hasta malformaciones congénitas (Garne, et al., 2012) (Correa, et al., 2008) (Eriksson, 2009), además de aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Sin embargo estas situaciones de riesgo se pueden ver reducidas, cuando la madre mantiene un control glucémico adecuado desde el primer trimestre del embarazo (Hemoglobina Glucosilada A1c menor a 6.1% de acuerdo a Global Guideline for Type 2 Diabetes) (International Diabetes Federation, 2005) (Pettitt & Knowler, 1998).

Entre las alteraciones al crecimiento fetal se encuentra la macrosomía, la cual, desde un punto de vista materno es generada por la hiperglucemia materna, que por un lado glicosila la hemoglobina, disminuyendo su capacidad de transporte de oxígeno. Por otro lado produce un incremento en los factores de crecimiento, aumentando el tamaño de las vellosidades placentarias a expensas de la superficie funcional de intercambio y reduciendo el flujo sanguíneo a través del placentoma. Esto genera un estado de estrés oxidativo en la placenta, causando disfunción vascular y compromiso fetal, que promueve hiperinsulinemia fetal la cual puede producir macrosomía (Acevedo, et al., 2008).

Otra alteración recurrente en madres con diabetes pregestacional es la restricción al crecimiento intrauterino (RCIU), generada principalmente por el aumento de los depósitos de material graso en la pared interna de los vasos sanguíneos. Esto resulta en la obstrucción de los vasos sanguíneos, lo que afecta el flujo sanguíneo a medida que progresa la enfermedad (Beckman, et al., 2002). Además de que el control glucémico deficiente causa daño pre capilar. Esta serie de afecciones genera una disminución en el riego sanguíneo hacia la placenta y subsecuentemente hacia el feto, lo que se traduce en una reducción del riego sanguíneo hacia el feto.

Sin embargo, a pesar de existir un control glucémico adecuado ambas alteraciones en el crecimiento fetal continúan presentándose, por lo que surge la necesidad de explorar estas alteraciones bajo diversos contextos que nos permitan entender qué mecanismos están involucrados en su aparición y, en un futuro, evitar situaciones de riesgo tanto para el feto como para la madre.

En este trabajo se analiza la respuesta del sistema nervioso autónomo (SNA) materno, en específico la parte parasimpática a través del análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (FFC).

Esto fundamentado en 3 aspectos: **[1] Resistencia a la insulina:** El embarazo humano está caracterizado por una serie de ajustes metabólicos, entre ellos la presencia de cambios en la resistencia a la insulina siendo los más evidente en las etapas finales de la gestación. Gran parte de esta resistencia a la insulina está dada por hormonas de origen placentario, sin embargo solo ha sido posible vincular de forma directa esta resistencia a la insulina con una citoquina proinflamatoria, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la cual es producida principalmente por la placenta durante la gestación (Barbour, et al., 2007). **[2] Inflamación:** La diabetes mellitus ha sido descrita como un proceso crónico inflamatorio que ocasiona muerte de células β y resistencia a la insulina (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2005). **[3] Respuesta anti-inflamatoria:** Ante este estado de inflamación exacerbada, tanto por el embarazo como por la diabetes previa a este, existe un mecanismo antiinflamatorio denominado la vía colinérgica antiinflamatoria.

Dicho mecanismo a través del mayor neurotransmisor del nervio vago (acetilcolina) inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias (Tracey, 2002). Dado que el nervio vago juega un papel fundamental en la regulación de la frecuencia cardiaca, es posible observar el estado de este mecanismo antiinflamatorio a través del análisis de las FFC (Thayer, et al., 2010).

1.2 Antecedentes

El embarazo está caracterizado por una serie de cambios metabólicos que tiene la finalidad de proporcionar los nutrientes adecuados al feto a expensas del consumo de alimentos por parte de la madre. Durante etapas tempranas de la gestación la tolerancia a la glucosa es normal o incluso es mejor con respecto a mujeres sin embarazo, en parte debido a un aumento en la secreción de insulina. Por el contrario en las etapas finales de la gestación los niveles de insulina mediada por glucosa descienden entre un 40% y un 60%, indicando una disminución en la sensibilidad hacia la insulina. Aunque varias hormonas placentarias han sido relacionadas en la reprogramación de la fisiología materna y en la generación del estado de resistencia a la insulina, para satisfacer las necesidades fetales, los mecanismos celulares involucrados en esta compleja transición permanecen poco conocidos (Barbour, et al., 2007).

La placenta humana tiene la capacidad de expresar virtualmente todas las citoquinas conocidas, entre ellas destacan el TNF- α , la resistina y la leptina (Bowen, et al., 2002), las cuales también son producidas por las células adiposas, debido a que juegan un papel clave en la regulación de la acción de la insulina. Lo anterior sugiere una posible nueva interacción entre la placenta y el tejido adiposo en el estado de resistencia a la insulina inducido por el embarazo. Siendo más evidente esta interacción en las pacientes que presentan diabetes gestacional (DG) (Desoye & Mouzon, 2007).

La presencia de diabetes pregestacional puede tener efectos a largo plazo en el desarrollo placentario. Entre las adaptaciones placentarias al ambiente diabético se presenta un almacenamiento del exceso de glucosa materno, esto con la finalidad de limitar el crecimiento fetal dentro de rangos normales. Si los estados de riesgo provocados por la diabetes, tales como la hiperglucemia, hiperinsulinemia o dislipidemia, exceden la capacidad placentaria de ajustar una respuesta adecuada, entonces el crecimiento fetal excesivo se puede presentar (Desoye & Mouzon, 2007).

El ambiente diabético está conformado por una red de sustancias (hormonas, nutrientes, citoquinas) en concentraciones alteradas. El ambiente metabólico materno anormal puede generar estímulos en el tejido adiposo y las células placentarias, provocando el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, cuya expresión es mínima en embarazos normales (Desoye & Mouzon, 2007).

Una de las hipótesis más aceptadas establece que los cambios en la concentración de TNF- α , leptina y resistina (estas dos últimas son proteínas específicas del tejido adiposo, adipoquinas, implicadas en la regulación de la acción de la insulina) vinculan a la inflamación con los cambios metabólicos que llevan a un aumento de la resistencia a la insulina en la madre (Desoye & Mouzon, 2007).

En embarazos normales la producción de citoquinas por parte de la placenta contribuye a la presencia de un bajo grado de inflamación que se desarrolla durante el tercer trimestre del embarazo (Radaelli, et al., 2006). Sin embargo, en embarazos con DG u obesidad hay una menor regulación de las vías metabólicas, vasculares e inflamatorias, manifestado por el aumento de moléculas inflamatorias (Ramsay, et al., 2002) (Retnakaran, et al., 2003). Los estudios más recientes señalan que el tejido adiposo materno así como la placenta contribuyen a generar un estado de inflamación mediante la liberación de moléculas comunes (Desoye & Mouzon, 2007).

Sin embargo Taricco y colaboradores en el 2003 identificaron que a pesar de existir un control glucémico óptimo durante el tercer trimestre de la gestación en mujeres con DG, las placentas presentaban pesos mayores con respecto a aquellos de madres sin complicaciones (Taricco, et al., 2003). Por otra parte Radaelli y colaboradores en el 2005 encontraron que los fetos de madres con DG tienen mayor concentración de glucosa en la vena y arteria umbilical a pesar de existir un control glucémico adecuado y tener niveles normales de glucosa (Radaelli, et al., 2005).

1.3 Planteamiento del problema

¿Existe una respuesta anti-inflamatoria en mujeres con diabetes pregestacional que presentan fetos con alteraciones al crecimiento?

Tanto la diabetes como el embarazo *normal* han sido descritos como escenarios inflamatorios que generan resistencia a la insulina por parte de los tejidos (Barbour, et al., 2007) (Desoye & Mouzon, 2007). Ante este estado de inflamación exacerbada pueden presentarse diversos mecanismo antiinflamatorios, entre ellos la vía colinérgica antiinflamatoria, la cual a través del principal neurotransmisor del nervio vago inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias (Tracey, 2002). Por lo que la exploración de este mecanismo antiinflamatorio, en pacientes embarazadas y con diabetes, podría proporcionar mayor información acerca de las afecciones a nivel materno que promueven la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal.

¿Cómo se pretende evaluar la vía colinérgica antiinflamatoria?

La parte parasimpática del SNA juega un papel fundamental en la regulación de las FFC y de igual forma es el actor principal en el mecanismo antiinflamatorio denominado *vía colinérgica antiinflamatoria* (Tracey, 2002). En consecuencia el análisis de las FFC, al ser una herramienta que posibilita conocer la dinámica de los mecanismos autonómicos de control cardiaco, permite extraer información de la vía colinérgica antiinflamatoria (Thayer, et al., 2010). Por lo que se pretende determinar si existen diferencias en la actividad autonómica (a través del análisis de las FFC) entre mujeres embarazadas con diabetes pregestacional con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y mujeres embarazadas con diabetes pregestacional que presentan fetos con alteraciones en el crecimiento (AC).

¿En que puede contribuir un estudio de este tipo?

En evaluar la capacidad que tiene el análisis la dinámica cardiaca para identificar alteraciones o ajustes autonómicos en mujeres embarazadas con diabetes pregestacional, además de examinar si es apto para identificar diferencias entre aquellas mujeres con diabetes pregestacional que desarrollan fetos con AC y fetos con PAEG. Al ser capaces de identificar cambios en la actividad autonómica de estas mujeres, se podría contribuir con una posible explicación de los distintos escenarios inflamatorios que se presentan en el embarazo con diabetes mellitus previa.

Esto sentaría las bases para la exploración de la influencia de los mecanismos antiinflamatorios, específicamente la vía colinérgica antiinflamatoria, en la aparición de fetos con AC en pacientes diabéticas y con control glucémico adecuado.

1.4 Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

Al existir un escenario inflamatorio propio de la diabetes y del embarazo, la dinámica de las FFC en el tercer trimestre de la gestación es distinta en las madres con diabetes pregestacional que presentan fetos con AC con respecto a las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG.

Objetivo:

Determinar si existen diferencias en la dinámica de los mecanismos autonómicos de regulación cardíaca (a través del análisis de las características dinámicas de las FFC) entre mujeres embarazadas con diabetes pregestacional que desarrollan fetos con AC y mujeres diabéticas con fetos con PAEG.

Objetivos específicos:

- Revisar la literatura con la finalidad de obtener conceptos que puedan ser plasmados en el marco teórico acerca de la inflamación como un factor fundamental en el desarrollo de resistencia a la insulina durante el embarazo, la diabetes mellitus a la luz de la inflamación y la vía colinérgica antiinflamatoria además de su relación con los mecanismos autonómicos de control cardíaco.
- Analizar y posteriormente comparar la dinámica cardíaca de madres con diabetes pregestacional que presenten fetos con AC con respecto a madres con diabetes pregestacional que presenten fetos con PAEG. Lo anterior considerando un grupo de madres con embarazo considerado de bajo riesgo como referencia.

1.5 Justificación

Hace solo 20 años el nacimiento de un mortinato de una madre con diabetes no era un hecho raro. Actualmente las mujeres diabéticas que se embarazan presentan índices de mortalidad perinatal menores del 5%. Cuando las pacientes son tratadas antes de la concepción, con terapia nutricional e insulina por requerimiento para tener niveles de glucemia normales, acompañada de estrecha vigilancia fetal prenatal, la mortalidad y morbilidad son casi comparables al de mujeres con embarazos sin complicaciones (Decharney, et al., 2007).

La diabetes mellitus previa al embarazo es una enfermedad que puede generar numerosas malformaciones y alteraciones a nivel fetal durante la gestación. No obstante a pesar de que el control glucémico adecuado reduce considerablemente la incidencia de las malformaciones y alteraciones fetales, las alteraciones en el crecimiento fetal continúan siendo un riesgo latente. Es por ello que surge la necesidad de indagar, considerando diversos contextos materno-fetales, las alteraciones que genera la diabetes. Esta necesidad resulta aún más crítica cuando se considera que la diabetes es una de las principales enfermedades que padece la población mexicana.

Es por ello que este trabajo plantea el análisis de la dinámica de los mecanismos de regulación cardiacos maternos bajo el enfoque de que, un estado de inflamación exacerbada (como lo supone en conjunto el embarazo y la diabetes) y posibles cambios en el funcionamiento de los mecanismos antiinflamatorios (en específico la vía colinérgica antiinflamatoria), pueden hacerse presentes en la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal.

Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (por sus siglas en inglés HRV) se refiere a la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos. Esta variación es resultado, entre otros factores, de las interacciones entre el SNA y el aparato cardiovascular. Dichas interacciones funcionan como un lazo de control retroalimentado. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al SNA para generar respuestas, que alteran la frecuencia cardíaca y otros parámetros cardiovasculares (Thong, et al., 2003).

Aunque la automaticidad cardíaca es intrínseca a distintos tejidos marcapasos, la frecuencia y el ritmo cardíaco son controlados, en gran medida, por el SNA y sus fibras simpáticas y parasimpáticas. La influencia parasimpática sobre la frecuencia cardíaca es mediada por la liberación de acetilcolina (ACh) a través del nervio vago lo que genera el inicio de la despolarización diastólica lenta, lo que puede traducirse en una disminución de la frecuencia cardíaca. La influencia simpática sobre el ritmo cardíaco está mediada por la liberación de epinefrina y norepinefrina, lo que ocasiona una aceleración de la despolarización diastólica lenta, lo que puede reflejarse en un aumento de la frecuencia cardíaca (Camm, et al., 1996).

En condiciones de reposo, el tono vagal prevalece y las variaciones en el período cardíaco son en gran medida dependientes de la modulación vagal. La actividad vagal y simpática interactúan constantemente. Debido a que el nodo sinusal es rico en la acetilcolinesterasa, el efecto de cualquier impulso vagal es breve porque la ACh se hidroliza rápidamente. Las influencias parasimpáticas exceden los efectos simpáticos probablemente a través de dos mecanismos independientes: (1) una reducción inducida colinérgicamente de la norepinefrina liberada en respuesta a la actividad simpática y (2) una atenuación colinérgica de la respuesta a un estímulo adrenérgico (Camm, et al., 1996).

Métodos para evaluar la HRV.

Las variaciones en el periodo cardíaco pueden ser evaluadas por varios métodos, ya sean métodos en el dominio del tiempo, métodos en el dominio de la frecuencia o métodos fractales, entre otros (Camm, et al., 1996).

Métodos en el dominio del tiempo. Estos métodos son la manera más simple de evaluar la HRV e involucran análisis estadísticos de los datos, entre estos métodos se encuentran:

- SDNN (ms): Desviación estándar de todos los intervalos R-R identificados en el electrocardiograma.
- SDANN (ms): Desviación estándar de los promedios de los intervalos R-R de segmentos de 5 minutos en un registro de largo plazo.
- Índice SDNN (ms): Promedios de las desviaciones estándar de los intervalos R-R de segmentos de 5 minutos en un registro de largo plazo.
- RMSSD (ms): Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias cuadráticas entre intervalos R-R adyacentes.

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

- NN50: Número de diferencias entre intervalos R-R adyacentes, mayores de 50 ms.
- pNN50 (%): Porcentaje de diferencias absolutas en intervalos R-R consecutivos mayores a 50 milisegundos.

Métodos en el dominio de la frecuencia. El análisis de la densidad de la potencia espectral proporciona información básica de la forma en que la potencia se distribuye como función de la frecuencia.

El cálculo de la densidad espectral se puede obtener por métodos paramétricos y no paramétricos. En la mayoría de los casos ambos métodos

proporcionan resultados comparables. Las ventajas de los métodos no paramétricos son la simplicidad del algoritmo utilizado (en la mayoría de los casos la transformada rápida de Fourier) y una gran velocidad de procesamiento. Para el caso de los modelos paramétricos las ventajas son mayor suavidad de los componentes espectrales que pueden ser identificados independientemente de la banda de frecuencia preseleccionada, mayor facilidad en el postprocesamiento del espectro y una buena estimación de la densidad de la potencia espectral incluso con números de muestras bajos en donde la señal supuestamente se mantiene estacionaria. La principal desventaja de los métodos paramétricos es la necesidad de verificar el modelo (ej. El orden del modelo utilizado) (en la estimación del modelo autorregresivo) (Camm, et al., 1996). Los métodos paramétricos pueden ser utilizados en intervalos cortos (1-5 minutos) sin perder información relevante sobre la HRV y tienen la mejor sensibilidad ante cambio rápidos de la frecuencia (Xhyheri, et al., 2012).

En un registro a corto plazo (por lo general de 2 a 5 minutos) los componentes principales son:

- Potencia total: Variación total de los intervalos RR de un segmento temporal (ms^2)
- Alta frecuencia (por sus siglas en inglés HF), potencia en la banda 0,15 a 0,4 Hz: Marcador del tono parasimpático (ms^2)
- Baja frecuencia (por sus siglas en inglés LF), potencia en la banda 0,04 a 0,15 Hz: Correlacionada con el tono simpático y parasimpático o balance autonómico (ms^2)
- Muy baja frecuencia (por sus siglas en inglés VLF), potencia en la banda 0,0033 a 0,04 Hz: La existencia de procesos fisiológicos específicos atribuibles a esta banda en el periodo cardiaco continúan siendo cuestionados (ms^2)
- Proporción LF / HF: Evaluar la distribución fraccionada entre los dos sistemas y es un importante marcador de equilibrio simpatovagal (Camm, et al., 1996) (Xhyheri, et al., 2012)

LF y HF suelen presentarse en unidades normalizadas (por sus siglas en inglés n.u.) que representan el valor relativo de cada componente de potencia en proporción a

la potencia total menos el componente VLF. La representación de LF y HF en n.u. hace hincapié en el comportamiento controlado y equilibrado de las dos ramas del SNA. Por otra parte, la normalización tiende a minimizar el efecto en los valores de los componentes LF y HF de los cambios en la potencia total (Camm, et al., 1996).

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 (Eke, et al., 2002). Por ejemplo, el exponente α_1 asociado a dicho método ha demostrado, entre todos los métodos tradicionales de análisis de las FFC, ser el mejor parámetro para predecir mortalidad en pacientes con función ventricular izquierda disminuida (Peng, et al., 1995) (Huikuri, et al., 2000) (Ho, et al., 1997) (Saermark, et al., 2000).

Fractalidad en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca.

El análisis de fluctuaciones sin tendencia (por sus siglas en inglés DFA) propuesto por Peng y colaboradores 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 es que $F(n) \sim n^\alpha$. El valor del exponente α da información de las correlaciones presentes en la señal original (Peng, et al., 1995). Al utilizar DFA se encontró que pacientes sanos jóvenes presentan un exponente de valor 1 correspondiente al comportamiento de tipo fractal, mientras que los pacientes con disfunción cardiaca presentan un exponente de valor 0.5 correspondiente a ruido blanco sin correlaciones de largo alcance (Contreras, 2007).

Como respuesta de un sistema complejo, el ritmo cardiaco normal tiene características fractales, es decir, la estructura del ritmo es autosimilar al ser medida

en distintas escalas temporales, cuya manifestación se modela a través de una ley de potencia del tipo $1/f$ como ya se describió anteriormente (Gomis, et al., 2006).

Se han adecuado métodos fractales como complemento a los métodos convencionales para analizar las FFC (Pikkujamsa, et al., 1999) (Huikuri, et al., 2000). En particular el método DFA permite la distinción entre las fluctuaciones complejas intrínsecas al sistema nervioso, involucradas en las acciones vitales del cuerpo humano y las originadas por los efectos del medio ambiente (en registros de 24 horas), que también influyen en el ritmo cardíaco. Particularmente, Pikkujamsa estudió la fractalidad de las FFC en niños, encontrando que son semejantes a la de adultos jóvenes (Pikkujamsa, et al., 1999). Posteriormente Huikuri utilizó el análisis fractal como una herramienta de pronóstico en pacientes con falla en el ventrículo izquierdo después de un infarto agudo al miocardio (Huikuri, et al., 2000).

Las FFC presenta una estructura o comportamiento fractal cuyas propiedades se modifican bajo condiciones patológicas (Goldberger, et al., 2002) (Peng, et al., 1995). Por lo que el DFA es una técnica ampliamente utilizada para explorar la dinámica de las FFC (Pikkujamsa, et al., 1999).

Una de las principales ventajas del método DFA aplicado a las FFC es el extraer las fluctuaciones extrínsecas a fin de permitir el análisis de la variabilidad de las señales asociadas exclusivamente al control autonómico (Peng, et al., 1995).

Método de Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA).

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 (Peng, et al., 1995) (Eke, et al., 2002).

Inicialmente, los intervalos completos de las series R-R se integran como se muestra en la ecuación (1):

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

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 R-R, RR_{ave} es la media de la serie R-R original completa o segmentos de longitud L . Luego, $Y(k)$ se divide en ventanas, o segmentos que tienen igual número de n intervalos R-R (Figura 1). El valor local de Y_n se obtiene en cada ventana por ajuste de mínimos cuadrados y luego se resta a $Y(k)$ para reducir los artefactos no estacionarios. El promedio de la fluctuación cuadrática media $F(n)$ se calcula entonces de acuerdo a la ecuación (2):

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

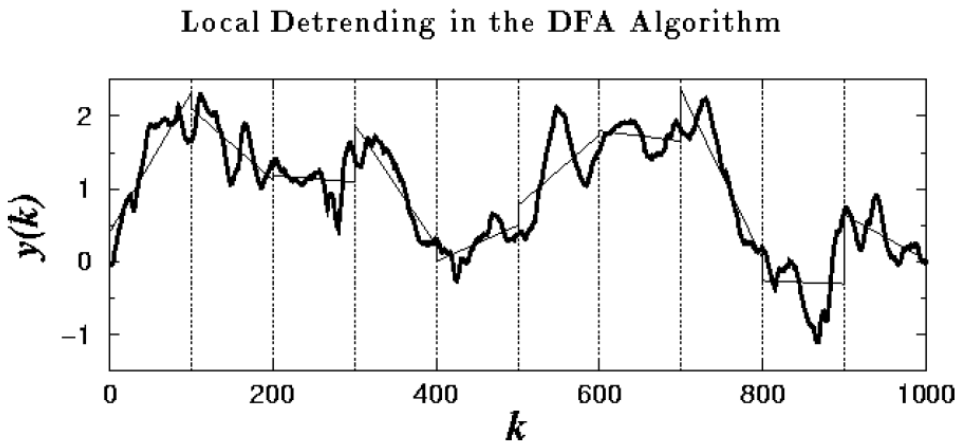


Figura 1. Serie de tiempo integrada $Y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_{ave}]$, donde $RR(i)$ es el i -ésimo intervalo R-R. Los puntos verticales representan una ventana de $n= 100$, y la línea sólida representa la tendencia en cada ventana. Figura tomada de *PhysioNet (Physionet, 2014)*.

El procedimiento se repite para las diferentes escalas de tiempo, típicamente $F(n)$ aumentará con el tamaño de la ventana. Una relación lineal en una gráfica log-log indica la presencia de una ley de potencia para diferentes escalas (Figura 2).

Bajo estas condiciones, las fluctuaciones pueden ser caracterizadas por un exponente de escalamiento (α_x), que es la pendiente de la línea relativa $\log F(n)$ vs $\log (n)$. Se ha encontrado que el exponente de escalamiento (α) presenta cambios debido al efecto del tamaño del registro (Pena, et al., 2009), por lo que se debe tener cuidado con el tamaño de los mismos.

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

$$F(n) \sim n^\alpha \quad (3)$$

Si la pendiente resultante o el exponente de escala 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 fractalidad; y c) $\alpha > 1$, indica la existencia de correlaciones pero que no necesariamente siguen una ley de potencia o son estocásticas (Peng, et al., 1995).

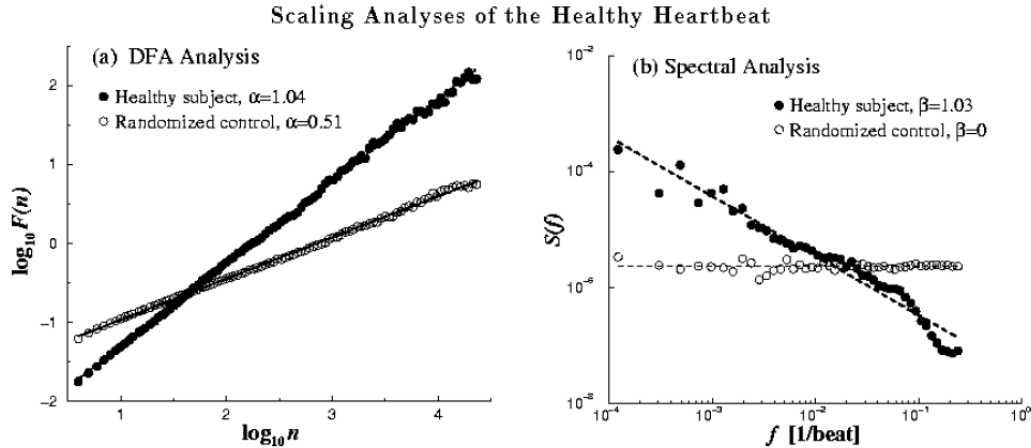


Figura 2. Análisis para dos cardiogramas de 24 horas de duración. Los círculos negros representan datos de un sujeto sano, mientras que los círculos blancos indican series generadas artificialmente al aleatorizar los datos. (a) Gráfica de $\log F(n)$ vs. $\log (n)$ del análisis DFA. (b) Análisis espectral de Fourier. Figura tomada de PhysioNet, (Physionet, 2014).

Los dos exponentes de escalamiento α_1 (4:11) y α_2 (12:N) a corto y a largo plazo respectivamente que se pueden obtener con DFA para el análisis de las fluctuaciones R-R son potencialmente útiles para poder distinguir entre series de

tiempo normales y patológicas. El exponente α_1 ha demostrado, entre todos los métodos tradicionales de análisis de la HRV, ser el mejor parámetro para predecir mortalidad en pacientes con función ventricular izquierda disminuida (Peng, et al., 1995) (Huikuri, et al., 2000) (Ho, et al., 1997) (Saermark, et al., 2000).

Exponentes de escalamiento de magnitud y signo.

En estudios recientes, se han 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, y el resultado de la fuerza de estas interacciones en cada momento determina la magnitud y signo de las fluctuaciones.

Cualquier serie de tiempo a largo plazo X_i puede ser descompuesta en dos diferentes sub-series formadas por la magnitud y el signo de la serie de tiempo de los incrementos.

$$\Delta X_i = X_{i+1} - X_i \quad (4)$$

Se aplica análogamente el método DFA como se describió en la sección anterior para encontrar correlaciones en las series de signo y magnitud.

El análisis de correlación de la descomposición de magnitud y signo consiste en los siguientes pasos:

- (i) Dada una serie de tiempo X_i , se crea la serie de incrementos ΔX_i ,
- (ii) La serie de incrementos se descompone en series de magnitud $|\Delta X_i|$ y series de signo $\text{sgn}(\Delta X_i)$.
- (iii) Se elimina la tendencia al restar a las series de magnitud y signo su respectiva media.
- (iv) Debido a las limitaciones en la precisión del método DFA para estimar los exponentes de escalamiento de series anticorrelacionadas (con exponente de escalamiento $\alpha < 0.5$), primero se integran las series de magnitud y signo. Las

series integradas son en consecuencia correlacionadas y sus exponentes de correlación pueden ser estimados precisamente usando el método DFA.

- (v) Aplicar el método DFA.
- (vi) Para obtener los exponentes de escalamiento de magnitud y signo de las series, se calcula la pendiente de $F(n)/n$ de una gráfica *log-log*. Se usa una función de fluctuación normalizada $F(n)/n \sim n^{\alpha-1}$ para compensar la integración realizada en el paso (iv), esto posibilita interpretar los resultados en el nivel de las series de incremento ΔX_i , $|\Delta X_i|$, y $\text{sgn}(\Delta X_i)$ en lugar del nivel de las series integradas.

Las correlaciones positivas en las series de magnitud (es decir un $\alpha_{\text{Magnitud}} > 0.5$) ha mostrado ser un marcador fiable de propiedades no lineales, mientras que el exponente α_{Signo} provee información con respecto a la organización temporal de las series originales en relación a la forma en que los aumentos se alternan, indicando si un incremento (positivo) o un decremento (negativo) es más probable que ocurra dado un incremento actual, por lo que se dice que el exponente α_{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 anti correlacionado

La utilización de la descomposición de signo y magnitud en las series de la frecuencia cardiaca podría ayudar a sugerir un regla dinámica para aumentos de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos (un gran incremento en los intervalos de los latidos cardiacos en una dirección positiva es probable que sea seguido por una gran elevación en la dirección opuesta). Estos exponentes podrían ser usados para propósitos de diagnóstico, debido a que la descomposición en series de magnitud y tiempo refleja aspectos de la regulación autonómica (Ashkenazy, et al., 2003).

2.2 El embarazo como un estado diabetogénico

El embarazo humano está caracterizado por una serie de cambios metabólicos que promueven la acumulación de tejido adiposo en etapas tempranas de la gestación, seguido de una resistencia a la insulina y una facilitación de la lipólisis en etapas tardías del embarazo. En las etapas tempranas del embarazo, la secreción de insulina se incrementa mientras que la sensibilidad a la insulina permanece sin cambios, decrece o incluso incrementa. Sin embargo en las etapas finales de la gestación, los depósitos de tejido adiposo materno disminuyen, mientras que los niveles postprandiales de ácidos grasos libres aumentan y la disposición de insulina mediada por glucosa decrece entre un 40% y un 60% en comparación con la encontrada antes del embarazo (Catalano, et al., 1999).

La habilidad de la insulina para suprimir la lipólisis de todo el cuerpo se ve también reducida durante etapas tardías del embarazo, lo que contribuye al aumento en la producción de glucosa hepática y a una resistencia severa a la insulina (Homko, et al., 1999). Varias hormonas placentarias han sido relacionadas con la reprogramación de la fisiología materna para suplir las necesidades del feto, sin embargo los mecanismos celulares involucrados en estos procesos permanecen desconocidos (Handwerger & Freemark, 2000).

El músculo esquelético es el principal lugar donde se deposita la glucosa de todo el cuerpo, y junto con el tejido adiposo, se vuelven severamente resistentes a la insulina en la segunda mitad del embarazo. El embarazo normal se caracteriza por un decremento del ~50% en los depósitos de insulina mediada por glucosa en humanos y un incremento del 200-250% en la secreción de insulina para mantener los niveles de euglucemia en la madre (Catalano, et al., 1999). Se cree que las hormonas derivadas de la placenta son un factor importante en la reprogramación fisiológica materna para el mantenimiento de un estado de resistencia a la insulina. Sin embargo, es importante notar que, con la excepción del TNF- α , los cambios hormonales en la placenta en el embarazo humano no están directamente correlacionados con los cambios maternos en la resistencia a la insulina (Kirwan, et al., 2002).

El lactogeno placentario humano (por sus siglas en inglés hPL) se incrementa hasta 30 veces durante el embarazo e induce la liberación de insulina por parte del páncreas en el embarazo. Estudios realizados fuera del embarazo han indicado que hPL puede causar resistencia a la insulina periférica, aunque dichos resultados han sido variables. La hormona del crecimiento placentario humano (por sus siglas en inglés hPGH) aumenta de 6 a 8 veces durante la gestación y reemplaza a la hormona pituitaria del crecimiento en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación. La sobre expresión de hPGH en ratones transgénicos, en la misma cantidad que la observada en el tercer trimestre del embarazo, causa una fuerte resistencia periférica a la insulina (Barbour, et al., 2007).

2.2.1 Escenario inflamatorio en la gestación

Las citoquinas con principalmente (pero no exclusivamente) producidas por células del sistema inmunológico, células NK y macrófagos en respuesta a un estímulo externo como estrés, daño e infección. El tejido adiposo es una fuente adicional de citoquinas, lo que permite establecer una cooperación funcional entre el sistema inmune y el metabolismo. La placenta también puede sintetizar citoquinas, lo que añade un nivel mayor de complejidad en la relación sistema inmune-metabolismo en mujeres con embarazo. Dicha situación aumenta la posibilidad de que la producción de citoquinas placentarias contribuya a un bajo grado de inflamación que se desarrolla durante el tercer trimestre de la gestación (Radaelli, et al., 2006).

Actualmente se considera que tanto el tejido adiposo materno como la placenta contribuyen a un escenario inflamatorio al liberar moléculas en común (Desoye & Mouzon, 2007).

Adicionalmente a la capacidad que tiene la placenta de expresar virtualmente todas las citoquinas conocidas, tiene la capacidad de sintetizar resistina y leptina, dos proteínas específicas del tejido adiposo (adipoquinas) implicadas en la regulación de la acción de la insulina (Hoegh, et al., 2005).

Las citoquinas son producidas por tres tipos de células placentarias: Células Hofbauer, células trofoblásticas y células endoteliales vasculares. El TNF- α es producido por las células Hofbauer, mientras que las células trofoblásticas son las que principalmente sintetizan leptina, mientras que estas células en conjunto con las células endoteliales pueden expresar la interleucina 6 (IL-6). La leptina y la IL-6 son liberadas en la circulación sistémica materna y fetal, por lo tanto, pueden ejercer una acción endocrina, actuando en lugares alejados del lugar de producción. De forma contraria, el TNF- α es liberado en poca cantidad por la placenta por lo que es más probable que ejerza efectos paracrin.

El TNF- α placentario regula a la baja la acción de la insulina posiblemente a través de la fosforilación de los receptores placentarios a la insulina (Barbour, et al., 2007).

2.2.2 Análisis de la HRV durante la gestación

En el 2000 Voss y colaboradores analizaron los parámetros de HRV en mujeres embarazadas para determinar si estos presentaban cambios dependientes de la edad materna, en comparación con mujeres sin embarazo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de HRV entre mujeres con edades de menos de 28 años con respecto a mujeres con 28 años o más. Al comparar mujeres embarazadas menores de 28 con respecto a mujeres no embarazadas dentro del mismo rango de edad, se encontró que RR medio, STDRR, RMSSD, HF y LF eran significativamente menor en las mujeres embarazadas. Realizando esta misma comparación pero para rango de edades de 28 años o más se encontró que el RMSSD, HF y LF eran significativamente menores en las mujeres embarazadas. Al estudiar el impacto de la edad gestacional en los parámetros de HRV encontraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre madres con 35 semanas de gestación o menos con respecto a mujeres con más de 35 semanas de gestación. Al comparar con respecto a madres sin embarazo se encontró que para mujeres con edades gestacionales menores o iguales a 35 semanas RR medio, STDRR, RMSSD, LF y HF eran estadísticamente menores en las mujeres embarazadas. En el caso de mujeres con más de 35 semanas de

gestación los mismos parámetros se mantenían significativamente menores, a excepción de RR medio. Las diferencias en la HRV entre mujeres embarazadas y no embarazadas parecen ser más drástica en el segundo trimestre que en el tercer trimestre. Esto corresponde al hallazgo clínico de que el mayor aumento de la frecuencia cardíaca y el volumen de carga se producen hasta el final del segundo trimestre del embarazo normal. La reducción fisiológica en la HRV puede resultar no sólo de un aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, sino también debido al estado de sobrecarga crónica de volumen, con un aumento de la precarga en el embarazo que también es más alta al final del segundo trimestre (Voss, et al., 2000).

En el 2009 Yeh y colaboradores analizaron los parámetros de HRV adicionando métodos de análisis no lineales en mujeres embarazadas antes y después del parto y con respecto a mujeres sin embarazo. Encontraron que RR medio, RMSSD, potencia total, LF, HF, HF (n.u.) y LF/HF eran significativamente menores (a excepción de LF/HF que fue mayor) en mujeres embarazadas con respecto a sus valores registrados después del embarazo y con mujeres sin embarazo. Adicionalmente se encontró que el exponente de escalamiento en el corto plazo α_1 era estadísticamente mayor en las mujeres embarazadas con respecto a después del embarazo y con relación a mujeres sin embarazo. Las alteraciones en el dominio del tiempo y de la frecuencia de los parámetros de HRV han sido atribuidas a la compresión aorto-cava inducida por el útero grávido ampliada a finales de la etapa de embarazo. A su vez esta situación podría haber comprometido la hemodinámica de las mujeres en etapas finales de la gestación, lo que lleva a una reducción de la complejidad de los latidos del corazón, situación que se ve reflejada en el aumento del exponente de escalamiento α_1 (Yeh, et al., 2009).

En el 2011 Peña y colaboradores analizaron la HRV incorporaron el método no lineal para la obtención del exponente de escalamiento de magnitud y signo en distintas etapas de la gestación (10, 17 28 y 35 semanas de gestación). Encontraron que no existen cambios estadísticamente significativos en los parámetros α_1 y $\alpha_{1\text{Signo}}$ a lo largo de la gestación, sin embargo RR medio, RMSSD y $\alpha_{1\text{Magnitud}}$ fueron estadísticamente diferentes en la segunda mitad del embarazo. Con dicha información se proporciona evidencia de que la dinámica cardíaca en el corto plazo

de mujeres embarazadas de bajo riesgo no se ve comprometida a lo largo de la gestación. Adicionalmente existe un incremento en la complejidad de los mecanismos involucrados en la regulación cardíaca (Pena, et al., 2011).

En el 2012 Baumert y colaboradores analizaron el comportamiento del coeficiente de escalamiento en el corto plazo α_1 a lo largo de la gestación (20, 24, 28, 32 y 26 semanas de gestación). Encontraron que existe un incremento estadísticamente significativo en las correlaciones a corto plazo en la dinámica cardíaca, que se ven reflejadas por un aumento del valor de α_1 conforme progresa la gestación (Baumert, et al., 2012).

En el 2013 Moertl y colaboradores encontraron que RR medio y LF/HF aumentan a lo largo de la gestación, lo cual fue asociado al decremento de la actividad parasimpática y/o al incremento de la actividad simpática (Moertl, et al., 2013).

2.3 La diabetes como un proceso inflamatorio presente durante la gestación

La placenta humana expresa prácticamente todas las citoquinas conocidas (Bowen, et al., 2002), incluyendo el TNF- α , resistina y leptina, que también son producidas por las células adiposas. El descubrimiento de que algunas de estas adipocinas son actores clave en la regulación de la acción de la insulina sugiere posiblemente la existencia de interacciones entre la placenta y el tejido adiposo que podrían ayudar a comprender la resistencia a la insulina inducida por el embarazo. La interacción entre los dos sistemas se hace más evidente en la diabetes mellitus gestacional (DG) (Desoye & Mouzon, 2007).

En embarazo con diabetes, la placenta se somete a una variedad de cambios estructurales y funcionales. La presencia de situaciones de riesgo ocasionadas por la diabetes al inicio de la gestación (como ocurre en muchas mujeres con diabetes pregestacional) pueden tener efectos a largo plazo en el desarrollo de la placenta. La placenta desarrolla respuestas adaptativas al entorno diabético, tales como almacenar el exceso de glucosa materna, o aumentar la resistencia vascular, esto con la finalidad de limitar el crecimiento del feto dentro de un rango normal. Si la duración o el alcance de la hiperglucemia materna, hiperinsulinemia o dislipemia, excede la capacidad de la placenta para responder de manera adecuadas, entonces puede presentarse crecimiento excesivo del feto (Desoye & Mouzon, 2007).

La presencia de situaciones de riesgo ocasionadas por la diabetes en etapas posteriores de la gestación, como puede ocurrir en la DG, producirán cambios a corto plazo en una variedad de moléculas con funciones clave, incluyendo la expresión genética (Radaelli, et al., 2003).

El entorno diabético puede considerarse como una red de sustancias (hormonas, nutrientes, citoquinas) con concentraciones alteradas. La opinión actual es que el ambiente metabólico materno anormal puede generar estímulos en el tejido adiposo y en las células de la placenta produciendo el aumento de la producción de citoquinas inflamatorias cuya expresión en el embarazo normal es mínima. Una de las hipótesis más aceptadas es que los cambios en la concentración

de TNF- α , adiponectina, leptina y resistina ligan a la inflamación con los cambios metabólicos, mediante los cuales se aumenta la resistencia a la insulina en la madre (Desoye & Mouzon, 2007).

En el embarazo complicado con DG existe una menor regulación de las vías metabólicas, vasculares e inflamatorias acompañado por el aumento en la concentración circulante de moléculas inflamatorias (Ramsay, et al., 2002) (Retnakaran, et al., 2003). Una de ellas es el TNF- α , que además de su función en el embarazo de promover una menor sensibilidad hacia la insulina, también ha sido asociado con el incremento de marcadores de inflamación (Desoye & Mouzon, 2007) (Mouzon & Guerre-Millo, 2006).

2.3.1 Relación con parámetros de HRV

En 1987 Airaksinen y colaboradores encontraron que las mujeres embarazadas con diabetes tenían una mayor frecuencia cardíaca en decúbito supino postparto con respecto a las mujeres sin diabetes, en el primer trimestre de la gestación. Sin embargo, la razón de cambio en la frecuencia cardíaca a lo largo de la gestación es menor en las mujeres diabéticas. Además encontraron que la frecuencia cardíaca en respiración profunda, considerada como un índice de la actividad eferente parasimpática cardíaca, progresivamente disminuye durante el embarazo normal, situación que no es tan evidente en las mujeres embarazadas con diabetes (Airaksinen, et al., 1987).

En el 2006 Weissman y colaboradores evaluaron la función autonómica durante la prueba de tolerancia a la glucosa en mujeres embarazadas. Los investigadores encontraron una correlación negativa entre los niveles de glucosa en la sangre y la actividad parasimpática, evaluada por la potencia en la banda de alta frecuencia. Además observaron un aumento en el parámetro LF/HF de la HRV (una medida del balance simpático-vagal) al pasar del estado de ayuno al de ingestión de glucosa, el cual fue significativamente mayor en las mujeres con DG, implicando así la influencia de la hiperglucemia crónica en el SNA. La disminución de la densidad espectral fue más notable en la banda de HF, que es un marcador de la

actividad vagal. Los cambios observados sugieren que las mujeres con DG tienen una mayor activación simpática en comparación con las mujeres sin diabetes, además dicha situación resulta más evidente después de la ingestión de glucosa (Weissman, et al., 2006).

En el 2010 Poyhonen-Alho y colaboradores determinaron las concentraciones de noradrenalina en plasma en mujeres embarazadas, en mujeres embarazadas con DG y en mujeres no embarazadas. Encontraron un aumento significativo en la concentración de noradrenalina durante el embarazo, sin embargo no encontraron diferencias significativas entre mujeres embarazadas con DG y embarazos normales. En base a lo cual se concluyó que la DG no es un estado de aumento de la actividad simpática. Además hallaron que las mujeres con DG presentaron valores menores en HF con respecto a mujeres embarazadas sanas lo que les permite suponer que la modulación autonómica del corazón parece estar atenuada en DG en comparación con embarazos normales (Poyhonen-Alho, et al., 2010).

En el 2010 Heiskanen y colaboradores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en parámetros de HRV (LF, HF, LF (u.n.), HF (u.n.) y LF/HF) entre mujeres embarazadas con y sin DG lo que sugiere que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia no alteran significativamente la modulación del SNA en las mujeres que tienen DG bajo control adecuado (Heiskanen, et al., 2010).

2.3.2 Relación con la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal

Macrosomía fetal

La macrosomía o grande para la edad gestacional se define como el peso al nacer por arriba del percentil 90 y se presenta en el 10% de los recién nacidos de los cuales del 1 al 2% tienen pesos al nacimiento de 4500 g o más. La principal causa de macrosomía fetal es la presencia de diabetes materna mal tratada, además de que muchos casos de macrosomía resultan inexplicables (Ornoy, 2011).

Referente a la diabetes mellitus como causante de esta alteración al crecimiento se sabe que esta enfermedad reduce el flujo uteroplacentario y regula a la baja la expresión del transportador GLUT1, aparentemente como un mecanismo protector al feto. Cuando la hiperglucemia es importante, el gradiente sobrecompensa la transferencia, lo que compromete la barrera materno fetal, probablemente por el paso a través de canales paracelulares, lo que puede estar asociado a anomalías estructurales que aumentan la permeabilidad de la microvasculatura. El estado de hiperinsulinemia sostenida puede estimular la expresión de receptores GLUT1 y se ha estimado que en pacientes diabéticas la captación de glucosa por la placenta, aún sin cambios estructurales en la superficie, aumenta hasta en 40% (Acevedo, et al., 2008).

La hiperglucemia materna, que por un lado glicosila la hemoglobina, disminuye su capacidad de transporte de oxígeno, y por otro lado produce un incremento en los factores de crecimiento insulín-like, aumentando el tamaño de las vellosidades placentarias a expensas de la superficie funcional de intercambio y disminuyendo el flujo sanguíneo a través del placentoma, lo que genera un estado de estrés oxidativo en la placenta, causando disfunción vascular y compromiso fetal, que a nivel fetal promueve la hiperinsulinemia que puede producir macrosomía y aumento del requerimiento de oxígeno por el incremento en la tasa metabólica, entre muchos otros efectos, todos estos mecanismos tienen una instauración crónica y disminuyen la capacidad fetal para hacer frente a una situación de estrés (Acevedo, et al., 2008).

Adicionalmente se sabe que la placenta es el único tejido fetal que puede almacenar la glucosa fetal excedente, lo que ha conducido a la hipótesis de que algunos tipos de macrosomía son resultado de fallas placentarias para almacenar el excedente de glucosa fetal (Desoye & Mouzon, 2007).

Uno de los rasgos característicos de una placenta en GDM es su aumento de peso, que se acompaña de las superficies ampliadas de intercambio por el lado materno y fetal. Por lo que puede suponerse que en una situación de exceso de oferta nutricional materno, al presentarse un incremento en la superficie placentaria,

exista un mayor transportes de nutrientes materno fetal (Desoye & Mouzon, 2007) (Jansson, et al., 2006).

Restricción al crecimiento intrauterino

La restricción al crecimiento intrauterino (RCIU) se entiende como un proceso capaz de modificar el potencial de crecimiento del feto, lo que restringe el desarrollo intrauterino. Este concepto es más amplio que la idea clásica que establece que un feto que se considera padece de RCIU cuando su peso está por debajo del décimo percentil de lo que es apropiado para su edad gestacional. Dentro de los factores maternos que favorecen la aparición de esta alteración al crecimiento se encuentra la diabetes mellitus con dependencia de insulina con vasculopatía (Machado, et al., 2012).

Se conoce que los niveles altos de glucosa en la sangre, provocados por la diabetes, ocasionan un aumento de los depósitos de material graso (dislipidemia) en la pared interna de los vasos sanguíneos, lo que produce la obstrucción y endurecimiento de los vasos sanguíneos. Esto afecta el flujo de sangre a medida que progresa la enfermedad (Beckman, et al., 2002). La diabetes también conduce a un control glucémico deficiente, causando daño pre capilar. Esta serie de afecciones genera una disminución en el riego sanguíneo hacia la placenta y subsecuentemente hacia el feto lo que aumenta el riesgo de sufrir RCIU.

2.4 La diabetes mellitus como un estado de inflamación

La diabetes tipo 2 es causada por la incompetencia de las células beta para compensar la resistencia a la insulina. Factores inflamatorios o inmunológicos han sido implicados tanto en la resistencia a la insulina como en el malfuncionamiento de las células beta. Se ha reportado inflamación sistémica y anormalidades de prácticamente todos los indicadores sistémicos de inflamación en la diabetes tipo 2. Estos incluyen el aumento de proteínas de fase aguda, citoquinas y mediadores asociados con la activación endotelial (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2005).

La posibilidad de que estos cambios inflamatorios puedan ser consecuencia de la diabetes tipo 2 en lugar de promotores de su desarrollo puede ser rechazada por dos motivos. [1] Se han observado grados similares de inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa y en personas con manifestaciones de diabetes tipo 2. [2] Los estudios prospectivos han reportado cambios proinflamatorios tales como una mayor cantidad de leucocitos y un aumento de mediadores inflamatorios circulantes, muchos años antes del diagnóstico de la diabetes tipo 2. Cabe destacar que los niveles elevados de proteína C reactiva no aumentan aún más el riesgo de diabetes (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2005).

2.4.1 Relación de la diabetes mellitus con parámetros de HRV

En el 2010 Singh y colaboradores encontraron que la potencia de la banda de LF y la relación LF/HF eran significativamente menores en pacientes diabéticos con niveles normales de glucosa en ayuno. También se encontró una asociación significativamente inversa de los parámetros SDNN, LF y HF con los niveles de glucosa en sangre en ayuno. Estos resultados sugieren la presencia de un aumento simpático y/o una actividad vagal reducida en pacientes con diabetes (Singh, et al., 2000).

En el 2002 Al-Hazimi y colaboradores encontraron que STDRR, pNN50 y RMSSD eran estadísticamente menores en sujetos con diabetes con y sin

neuropatía autonómica. Lo que fue relacionado con una actividad vagal reducida la cual es aún más notoria en pacientes con neuropatía (Al-Hazimi, et al., 2002).

En el 2005 Schroeder y colaboradores identificaron que los sujetos diabéticos tiene una menor HRV que los sujetos no diabéticos a través del hallazgo de que los parámetros SDNN, RMSSD y RR promedio, que tienen valores menores que los sujetos no diabéticos. Debido a que este fue un estudio longitudinal realizado por 9 años fue posible identificar que el decremento en la función autonómica se presenta desde etapas tempranas de la enfermedad y posteriormente existe un deterioro continuo. Además se encontró que, sin considerar el estado autonómico al iniciar el estudio, los sujetos diabéticos y no diabéticos presentaban un decremento anual similar de la HRV (Schroeder, et al., 2005).

En el 2008 Ahamed y colaboradores encontraron que LF, LF (n.u.), HF y HF (n.u.), así como SDNN, RMSSD, pNN50 y RR promedio eran menores en sujetos diabéticos con respecto a sujetos sin diabetes. En ese mismo año Trunkvalterova encontró que a pesar de no existir diferencias en RR promedio y SDNN existe un decremento significativo del parámetro RMSSD en pacientes diabéticos (Ahamed, et al., 2008).

En el 2000 Gerritsen y colaboradores, después de realizar un ajuste por edad y sexo encontraron que el RR promedio, SDNN, HF y LF eran estadísticamente menores en sujetos diabéticos con respecto a sujetos sin diabetes, además encontraron que el parámetro SDNN era significativamente menor en pacientes sin diabetes que presentaban niveles anormales de glucosa en ayuno con respecto a aquellos con niveles de glucosa normales. Una posible explicación es que la insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de noradrenalina (indicativos de funcionamiento simpático). Concomitantemente con esta activación simpática, la función del sistema nervioso parasimpático podría ralentizarse (Gerritsen, et al., 2000).

Finalmente en el 2012 Faust y colaboradores observaron que, en el dominio del tiempo el RR promedio, SDNN y pNN50 eran estadísticamente menores en sujetos diabéticos. En el dominio de la frecuencia LF fue significativamente menor

para población diabética. Finalmente, empleando el método de DFA encontraron que los sujetos diabéticos presentan valores de α_1 menores con respecto a sujetos normales (Faust, et al., 2012).

2.5 Vía colinérgica antiinflamatoria

La vía colinérgica antiinflamatoria recibe su nombre debido a que la ACh es el principal neurotransmisor de la parte parasimpática del SNA y a que se ha identificado que los macrófagos que son expuestos a este neurotransmisor son desactivados (Tracey, 2002). En la figura 3 se muestra de forma esquemática esta vía.

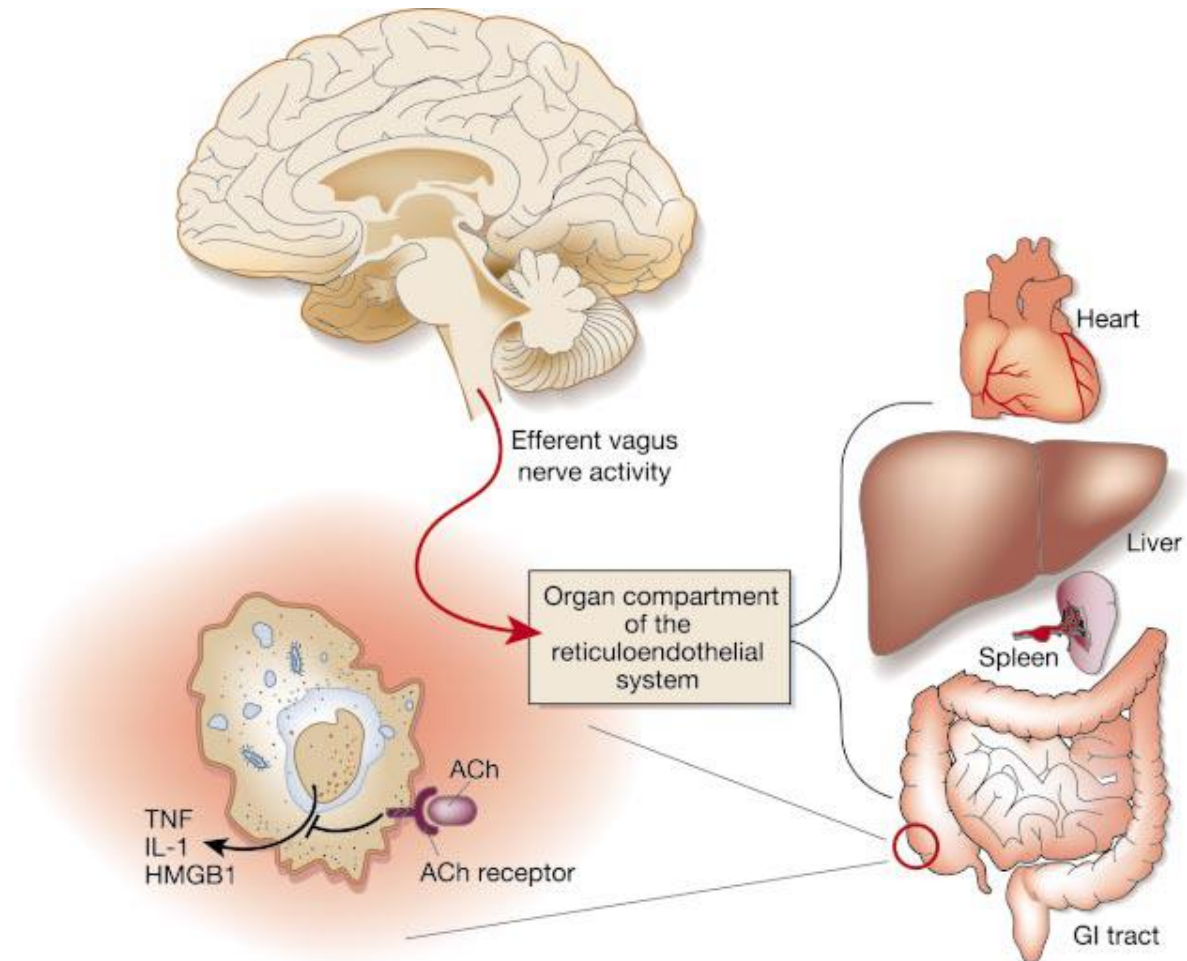


Figura 3. La vía colinérgica antiinflamatoria colinérgico. La actividad eferente en el nervio vago conduce a la liberación de ACh en los órganos del sistema reticuloendotelial, incluyendo el hígado, el corazón, el bazo y el tracto gastrointestinal. La ACh interactúa con receptor nicotínico sensible a la α -bungarotoxina (receptor ACh) en los macrófagos del tejido, lo que inhibe la liberación de TNF, IL-1, HMGB1 y otras citoquinas. Imagen tomada de (Tracey, 2002).

El nervio vago inerva los órganos principales, incluyendo los del sistema reticuloendotelial (hígado, pulmones, el bazo, los riñones y los intestinos). La

activación experimental de la vía colinérgica antiinflamatoria mediante la estimulación eléctrica directa del nervio vago eferente inhibe la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF) en el hígado, el bazo y el corazón, y atenúa las concentraciones séricas de TNF durante endotoxemia. Por el contrario, la vagotomía agrava significativamente las respuestas de TNF a estímulos inflamatorios y sensibiliza a los animales a los efectos letales de la endotoxina (Tracey, 2002).

El vínculo entre el sistema nervioso colinérgico y el sistema inmune está dado por un receptor nicotínico de ACh sensible a α -bungarotoxina en macrófagos. La exposición de los macrófagos humanos a la nicotina o la ACh inhibe la liberación de TNF, interleucina 1 (IL-1) e interleucina 18 (IL-18.) Los macrófagos del tejido producen la mayor parte del TNF que aparece sistémicamente durante una respuesta inflamatoria excesiva. La interacción entre el receptor colinérgico de los macrófagos y su ligando inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1 e IL-18), pero no las citoquinas anti-inflamatorias, tales como la interleucina 10 (IL-10). La ACh inhibe la expresión de la proteína TNF en los macrófagos, pero no su inducción a nivel del ARN mensajero, lo que indica que la activación del receptor colinérgico transduce señales intracelulares que inhiben la síntesis de citoquinas en una etapa post-transcripcional (Tracey, 2002).

La parte aferente del nervio vago tiene la capacidad de activarse ante dosis muy bajas de endotoxina o IL-1. Sin embargo no está completamente claro cómo el nervio vago 'detecta' la presencia de dosis bajas de endotoxina u otros agentes inflamatorios. Aunque cabe señalar que se han identificado que las neuronas del nervio vago expresan receptores de mRNA de IL-1, además de que se han identificado sitios de unión discretos a IL-1 en células glómicas en el nervio vago (Tracey, 2002).

En la figura 4 se muestra la función de detección y supresión de la inflamación descrita anteriormente.

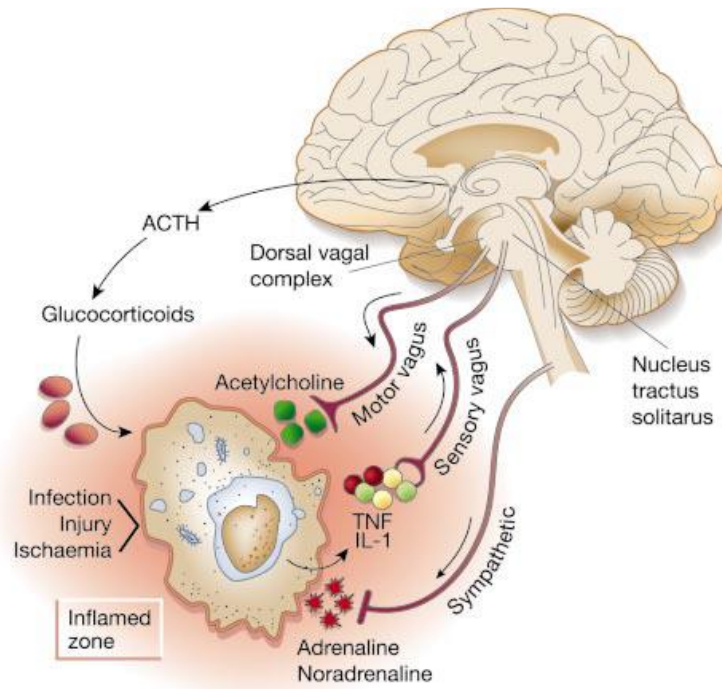


Figura 4. Parte aferente y eferente de la vía colinérgica antiinflamatoria. Los productos inflamatorios producidos en los tejidos dañados activan señales aferentes que se retransmiten al núcleo del tracto solitario; posteriormente la activación de la parte aferente del nervio vago inhibe la síntesis de citoquinas a través de la vía colinérgica antiinflamatorios. Figura tomada de (Tracey, 2002).

La aparición de organismos patógenos en una herida, o en el sitio de la disfunción de la barrera epitelial, activa las células inmunitarias innatas que liberan citoquinas. Estos activan fibras sensoriales que ascienden en el nervio vago para hacer sinapsis en el núcleo del tracto solitario. El aumento de señales eferentes del nervio vago suprime la liberación de citoquinas periféricas a través de receptores nicotínicos de macrófagos y la vía anti-inflamatorio colinérgico (Tracey, 2002).

Se ha identificado que el componente principal para la supresión de síntesis de citoquinas se ubica en el bazo, el cual es la mayor fuente de TNF (sistémico y hepático) durante endotoxemia (Tracey, 2007).

2.5.1 Relación con parámetros de HRV

En el 2009 Thayer y colaboradores encontraron que existe una correlación negativa entre RMSSD y pNN50 con respecto al conteo de células

blancas y la proteína C reactiva sin importar el sexo. Adicionalmente encontraron que el parámetro RMSSD siguió siendo un predictor significativo de la proteína C reactiva (PCR) y del conteo de células blancas en modelos multivariados que incluyeron el estado de hipertensión, infarto de miocardio previo, diabetes, tabaquismo, presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, índice de masa corporal, proteína de alta y baja densidad, hematocrito, triglicéridos, edad, género, actividad física habitual y norepinefrina urinaria. Aunque el número de mujeres participantes en este estudio fue pequeño, se encontró que existía una diferencia significativa respecto al género ya que la asociación negativa entre RMSSD y la PCR fue más de cuatro (4.4) veces mayor en mujeres que en hombres (Thayer & Fischer, 2009).

En ese mismo año Thayer encontró nuevamente que existe una relación entre marcadores parasimpáticos de la HRV y la PCR y que este efecto se ve aumentado en las mujeres. Igualmente encontró una asociación negativa entre parámetros vágales de la HRV y el conteo de células blancas (Thayer, 2009).

En el 2010 Weber y colaboradores identificaron que sujetos con alta HRV presentaban una recuperación más rápida en sus niveles de TNF- α después de una situación de estrés, incluso por debajo de la línea de base. En cambio los sujetos con baja HRV no presentaron cambios significativos en la misma ventana de tiempo (Weber, et al., 2010).

Capítulo 3. Metodología

3.1 Características de la muestra y materiales

Obtención de registros de los tiempos entre intervalos RR de mujeres embarazadas que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Diagnostico confirmado de diabetes mellitus previo al embarazo.
- b) Origen mexicano.
- c) Residentes del Distrito Federal o el área metropolitana.
- d) Edades de 18 a 40 años de edad. La edad avanzada considerada en el intervalo de edades (< 35 años) es debido a las características de la población que acude al INPer.
- e) Que se encuentren en el tercer trimestre de la gestación (< 25 semanas de gestación).
- f) No tener embarazo múltiple.
- g) Contar con talla óptima para la colocación de los electrodos.
- h) Estar bajo control glucémico (Como parte de los cuidados que se les brinda en el INPer).
- i) No encontrarse hospitalizadas el momento de realizar el registro.

Materiales:

- Equipo Polar (modelo 810i, Finlandia).
- Gel electrolítico (para garantizar un buen contacto entre la banda con electrodos, propia del equipo y la paciente).
- Agua y toallas de papel para la limpieza de los electrodos

Separación de las pacientes registradas en 2 grupos, aquellas que presentaban fetos con PAEG y aquellas que presentaban fetos con alteraciones de crecimiento (macrosomía o restricción al crecimiento intrauterino) (AC).

Conformación de un tercer grupo de madres con embarazos considerados de bajo riesgo (edad entre 18 y 35 años) y con fetos saludables con PAEG (Sanas).

3.2 Adquisición de la señal

El sistema empleado para el registro de los intervalos RR es el equipo Polar® (modelo s810i, Finlandia) mostrado en la figura 5 es un dispositivo que se coloca en la muñeca del sujeto de estudio y que tiene la capacidad de registrar la ocurrencia de las ondas R de la actividad eléctrica cardiaca de forma continua. Esto gracias a que cuenta con una banda con electrodos capaces de registrar dicha actividad. Para ello es necesario que la banda con electrodos sea colocada debajo de los músculos pectorales (o debajo del busto en el caso de mujeres). El sistema cuenta con una frecuencia de muestreo de 1 KHz.

Cabe resaltar que el equipo polar al ser comparado con un equipo de ECG estándar de 12 derivaciones no presento diferencias significativas en el valor de los intervalos RR registrados, y que al ser calculados los parámetros de HRV, con software especializado, los parámetro RMSSD, STDNN, LF, LF (n. u.), HF, HF (n. u.) y LF/HF son intercambiables (Nunan, et al., 2008).



Figura 5. Equipo Polar s810i

La adquisición de los registros de las series de tiempo de los intervalos RR cardiacos se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPER) de la ciudad de México, entre las 8 am y las 12 pm. La colocación de las pacientes es en posición semifowler a 40°, posteriormente se les colocaba la banda en la que están contenidos un par de electrodos, previamente limpiados e

impregnados de gel electrolítico, debajo del busto. Los registros fueron tomados durante 10 minutos (mínimo) para garantizar que se tuvieran al menos 600 latidos.

3.3 Método para analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca

La extracción de los datos del equipo fue a través del software proporcionado por el fabricante (Polar Presicion Performance version.4.03.050). Una vez que los datos se tenían en la computadora, se utilizó el software Kubios HRV (versión 2.1) para, en primera instancia, realizar una corrección de artefactos (utilizando el nivel *strong*), dicha corrección consistía en interpolar intervalos RR atípicos. El número de interpolaciones realizadas al aplicar la corrección no debía ser mayor al 10% del total de puntos (600), de lo contrario la señal no era considerada para el análisis. La realización del análisis en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia de las señales se hizo, igualmente con el software Kubios.

La realización del análisis no lineal de las señales se hizo empleando el código obtenido en Physionet (Physionet, 2014) (Goldberger, et al., 2000).

3.3.1 Análisis en el dominio del tiempo

Se obtuvieron los siguientes parámetros en el dominio del tiempo: Raíz cuadrática de la media de las diferencias sucesivas entre periodos cardiacos (por sus siglas en inglés RMSSD), tiempo entre intervalos RR promedio (RR medio), el porcentaje de intervalos RR mayor a 50 ms (pNN50) y la desviación estándar entre intervalos RR (por sus siglas en inglés STDNN) con una tasa de interpolación de 4.

3.3.2 Análisis en el dominio de la frecuencia

Se determinaron los siguientes parámetros en el dominio de la frecuencia: Potencia espectral en la banda de alta frecuencia (por sus siglas en inglés HF (ms^2)) y su potencia expresada en unidades normalizadas (HF (n.u.)) que comprende de 0.15 Hz a 0.4 Hz, potencia espectral en la banda de bajas frecuencias (por sus siglas en inglés LF (ms^2)) y su potencia expresada en unidades normalizadas (LF (n.u.)) que comprende de 0.04 Hz a 0.15 Hz, relación entre LF y HF (LF/HF) y potencia de la totalidad del espectro (Energía total (ms^2)). Los parámetros antes descritos se

obtuvieron del espectro en frecuencia obtenido por un modelo de auto regresión de orden 16 sin factorización.

3.3.3 Análisis no lineal

Debido a las características de la dinámica de las FFC se utilizaron los exponentes de escalamiento para la descripción de las señales obtenidas. Mediante el uso del DFA se obtuvo el exponente alfa (α) para series de corta duración (α_1), así como su descomposición en magnitud (α_1 de magnitud) y signo (α_1 de signo). El número de ventanas empleadas para realizar este análisis de corta duración fueron de 4 a 11.

3.4 Análisis estadístico

Se realizó la comparación de las características de los grupos de madres (Edad, talla, peso, semanas de gestación, y niveles hemoglobina glucosilada) mediante ANOVA (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$).

Se evaluó si existían diferencias significativas en las medias de parámetros (RR medio, RMSSD, pNN50, SDNN, HF (ms^2), LF (ms^2), HF (u.n.), LF (u.n.), Energía total, LF/HF, α_1 , α_1 de signo y α_1 de magnitud) entre los grupos (Sanas, diabéticas con fetos con AC y diabéticas con fetos con PAEG) mediante ANOVA (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$) cuando se comprobaba la normalidad y la igualdad de varianzas de los datos. De no comprobarse normalidad pero si igualdad de varianzas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$). Al no comprobarse normalidad ni igualdad de varianzas se utilizó la prueba T Aspin-Welch (nivel de significancia de $\alpha = 0.01$ debido el número de comparaciones).

Debido a que el grupo de madres Sanas podría presentar edades menores al grupo de madres con diabetes pregestacional (con fetos con AC y fetos con PAEG) a causa de que las madres sanas se encuentran en un rango de edades consideras de bajo riesgo, situación que no necesariamente se cumple con las madres diabéticas que acude al INPer, es necesario considerar el realizar un ajuste por edad materna para darle homogeneidad a los grupos, previos a la comparación de parámetros de HRV

La corrección consiste en la aplicación de un modelo de regresión lineal para cada uno de los parámetros de HRV con respecto a la edad materna. La regresión lineal se obtendrá para todos los datos (los de los 3 grupos) y será calculada mediante la aplicación de mínimos cuadrados. Posteriormente se ajustaran los valores obtenidos en la regresión lineal a los datos originales, para, finalmente realizara el análisis estadístico sobre los residuos.

A continuación se describen las comparaciones realizadas:

- 1) Se realizó la comparación entre las madres diabéticas con fetos con PAEG y las madres con fetos con AC.
- 2) Se realizó la comparación entre las madres diabéticas con fetos con PAEG y las madres sanas.
- 3) Se realizó la comparación entre las madres diabéticas con fetos con AC y las madres sanas.

En la figura 1 se muestra en forma de diagrama la metodología utilizada.

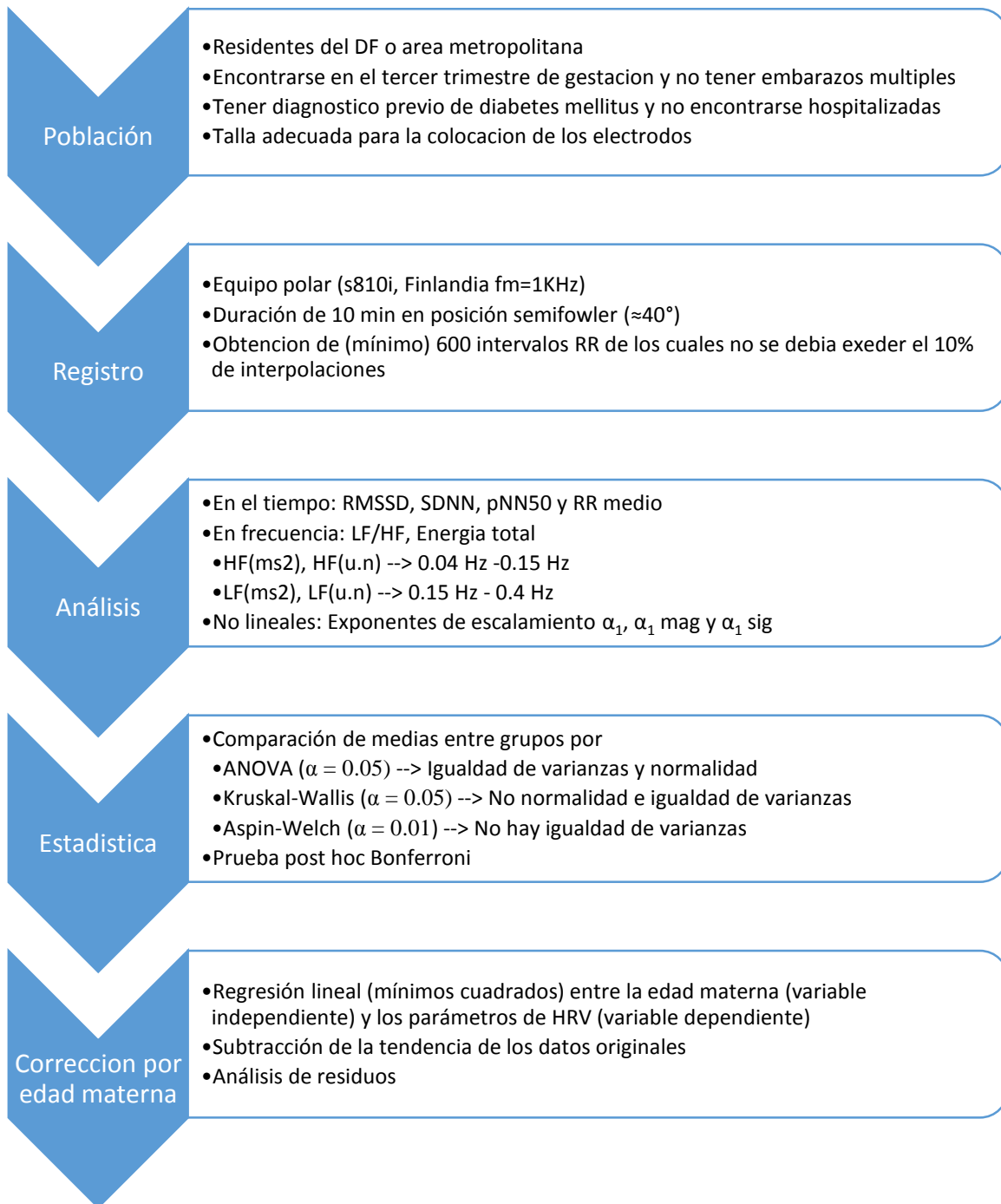


Figura 6. Diagrama de la metodología propuesta

Capítulo 4. Resultados

4.1 Resultado de la evaluación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca

En la Tabla 1 se muestran las características de los grupos, tales como la edad materna, la edad gestacional, el nivel de hemoglobina glucosilada, el peso y la talla. De igual manera se muestra si existen diferencias estadísticamente significativas entre las características de los grupos.

Tabla 1. Media \pm la desviación estándar de las características de la los 3 grupos analizados: Madres con diabetes pregestacional que presentan fetos con alteraciones en el crecimiento (AC), madres con diabetes pregestacional con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y madres con embarazos considerados de bajo riesgo (Sanas) con fetos sanos. Se utilizó una prueba ANOVA con un significado estadístico de $\alpha=0.05$ para la comparación de las características entre grupos.

	<i>Madres con fetos con AC</i>	<i>Madres con fetos con PAEG</i>	<i>Madres Sanas</i>
Número de pacientes	7	17	16
Edad materna (años)	31 \pm 7 *	35 \pm 5 *	24 \pm 4
Edad Gestacional (semanas)	33 \pm 3	33 \pm 1	34 \pm 2
Hemoglobina Glucosilada (%)	6.46 \pm 1.1	6.11 \pm 0.9	< 5
Peso (Kg)	83 \pm 19	77 \pm 12	73 \pm 9
Talla (cm)	161 \pm 5	158 \pm 7	154 \pm 3

* Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística mayor a 0.9.

De la Tabla 1 se destaca que los tres grupos estudiados difieren en la edad materna, esto debido que las madres, al ser consideradas de bajo riesgo, cumplían con el criterio de ser menores de 35 años, característica que no se cumple para la

población que principalmente acude al INPER. De los 7 fetos con AC, 6 eran macrosómicos y 1 tenía RCIU.

En la *Figura 7* se observa que la media de la edad del grupo Sanas es menor que la de los grupos de madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y con fetos con AC).

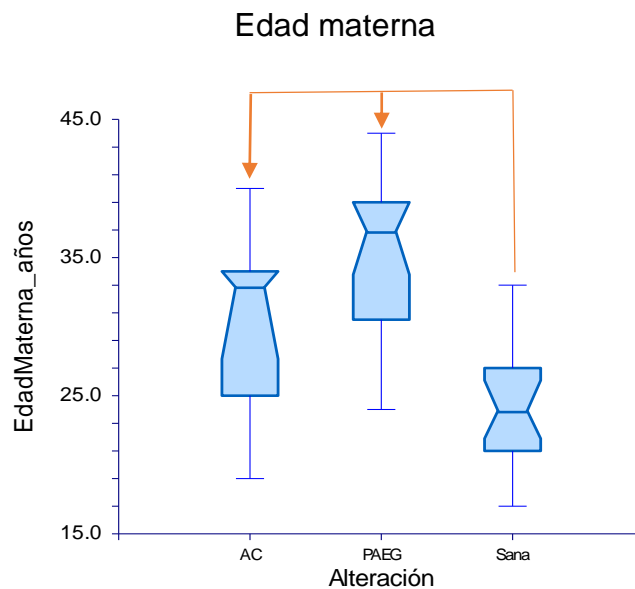


Figura 7. Diagrama de cajas de la edad de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sana vs PAEG y Sanas vs AC.

En la *Tabla 2* se muestran los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (por sus siglas en inglés HRV) de los 3 grupos evaluados. También se incluye las distintas pruebas estadísticas para identificar diferencias entre los parámetros de los grupos (se utilizó la prueba ANOVA (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$) cuando se comprobó la normalidad e igualdad de varianza de los datos, de no comprobarse normalidad pero si igualdad de varianzas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$) y al no comprobarse normalidad ni igualdad de varianza se utilizó la prueba Aspin-Welch (nivel de significancia de $\alpha = 0.01$)).

Tabla 2. Media \pm la desviación estándar para cada parámetro de cada grupo analizado: Madres con diabetes pregestacional con fetos con alteraciones en el crecimiento (AC), madres con diabetes pregestacional con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y madres con embarazos considerados de bajo riesgo con fetos sanos (Sanas) Valores obtenidos para cada parámetro (previo a la corrección por edad materna). Se utilizó una prueba ANOVA con un significado estadístico de $\alpha=0.05$ para la comparación de las características entre grupos (**Kruskal-Wallis** \rightarrow LF (ms^2) y Energía total. **Aspin-Walch** \rightarrow HF (ms^2), pNN50 (%) y LF/HF).

	Madres con fetos Con AC (n = 7)	Madres con fetos con PAEG (n = 17)	Sanas (n = 20)
RR medio (ms)	679 \pm 92	679 \pm 68	719 \pm 66
STDRR (ms)	35 \pm 12	33 \pm 11 [†]	42 \pm 8
RMSSD (ms)	18 \pm 7	15 \pm 6 [*]	26 \pm 9
pNN50 RR (%)	1.94 \pm 2.03 [§]	1.19 \pm 1.81 [‡]	7.59 \pm 7.76
LF (ms^2)	241 \pm 152	290 \pm 326	259 \pm 130
HF (ms^2)	131 \pm 105 [§]	107 \pm 98 [‡]	413 \pm 373
LF (n.u.)	65 \pm 20	72 \pm 17 [*]	45 \pm 16
HF (n.u.)	34 \pm 20	28 \pm 17 [*]	55 \pm 16
Energía total (ms^2)	1305 \pm 784	1099 \pm 734	1446 \pm 617
LF/HF	3.19 \pm 3.06	3.93 \pm 2.73 [‡]	1.02 \pm 0.74
α_1	1.19 \pm 0.35	1.27 \pm 0.25 [*]	0.97 \pm 0.16
α_1 de magnitud	0.64 \pm 0.11	0.62 \pm 0.14	0.71 \pm 0.16
α_1 de signo	0.37 \pm 0.12 [*]	0.36 \pm 0.15 [*]	0.11 \pm 0.14

* Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística $PE > 0.9$; [‡] Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística $0.9 > PE > 0.8$; [†] Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística $0.8 > PE > 0.7$; [§] Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística $PE < 0.6$.

De la *Tabla 2* se destaca que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los parámetros de los grupos de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG. Sin embargo los grupos de madres con diabetes pregestacional fueron estadísticamente diferentes con respecto al grupo de madres Sanas.

En la *Figura 8* se muestra que no existe diferencia estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en el parámetro RR medio de los grupos analizados.

Tiempo promedio de los intervalos RR (RR medio)

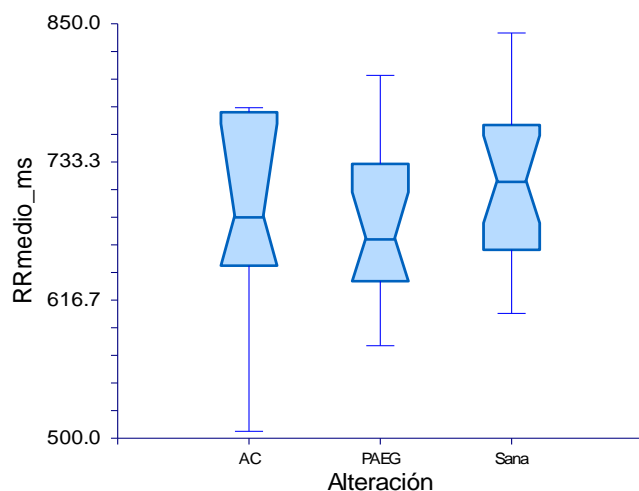


Figura 8. Diagrama de cajas de RR medio de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

En la *Figura 9* se observa que el parámetro STDRR es estadísticamente mayor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.05$), situación que no se cumple cuando se compara el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.05$).

Desviación estándar de todos los intervalos R-R (STDRR)

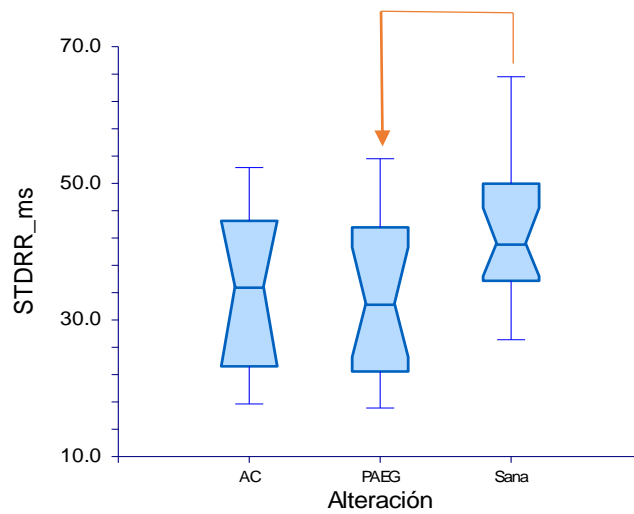


Figura 9. Diagrama de cajas de STDRR de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sana vs PAEG.

En la Figura 10 se observa que el parámetro RMSSD es estadísticamente mayor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.05$) situación que no se cumple cuando se compara el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.05$).

Raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos R-R adyacentes (RMSSD)

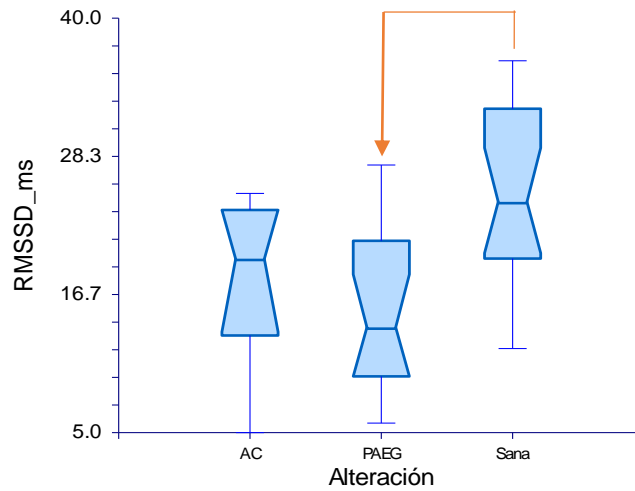


Figura 10. Diagrama de cajas de RMSSD de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sana vs PAEG.

En la Figura 11 se observa que la media del valor de pNN50 es estadísticamente mayor en el grupo de madres Sanas con respecto a los grupos de madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y con fetos con AC) ($p < 0.01$). Cabe resaltar que la dispersión de los datos en el grupo de Sanas es considerablemente mayor al de los dos grupos restantes.

Porcentaje de diferencias absolutas en intervalos R-R consecutivos mayores a 50 milisegundos (pNN50)

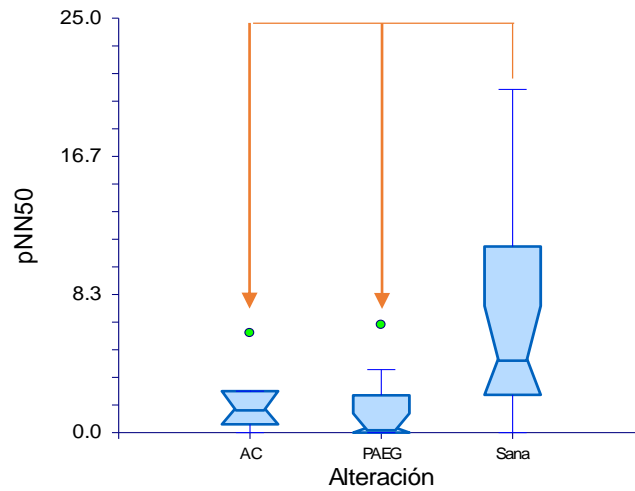


Figura 11. Diagrama de cajas de pNN50 de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG y Sanas vs AC.

En la Figura 12 se observa que el parámetro LF no presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos ($p > 0.05$).

Potencia espectral de la banda de bajas frecuencias (LF)

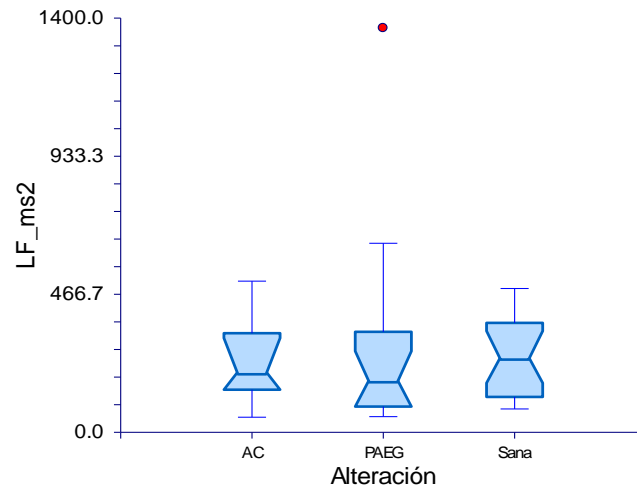


Figura 12. Diagrama de cajas de LF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

En la Figura 13 se observa que el parámetro HF es estadísticamente mayor en el grupo de madres Sanas con respecto a los grupos de madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y con fetos con AC) ($p < 0.01$). Cabe resaltar que la dispersión de los datos en el grupo de sanas es considerablemente mayor al de los dos grupos restantes.

Potencia espectral de la banda de alta frecuencias (HF)

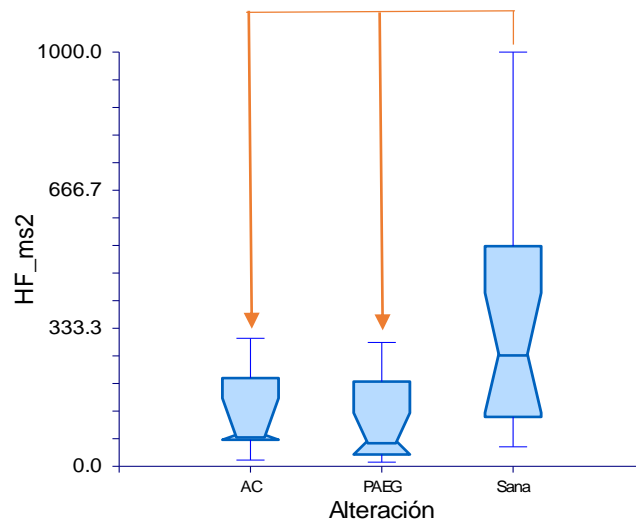


Figura 13. Diagrama de cajas de la HF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG y Sanas vs AC.

En la Figura 14 se observar que el parámetro LF (n.u.) es estadísticamente menor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.05$) condición que no se cumple cuando se compara el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con fetos con diabetes pregestacional con AC ($p > 0.05$).

Potencia espectral en la banda de bajas frecuencias expresada en unidades normalizadas (LF (n. u.))

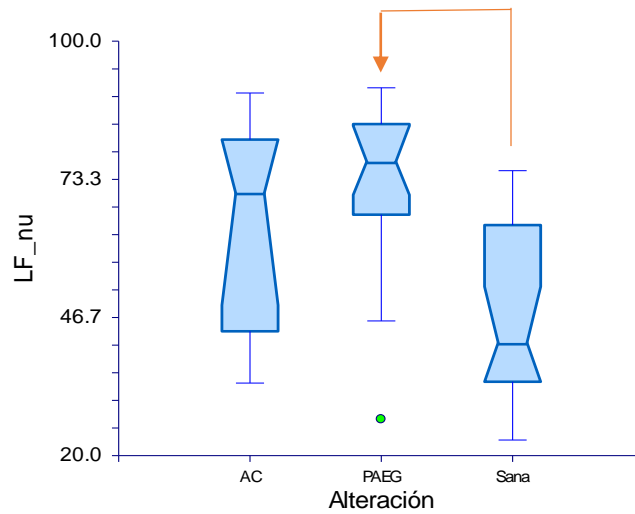


Figura 14. Diagrama de cajas de LF (n.u.) de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG.

En la figura 15 se puede observar que el parámetro HF (n.u.) es estadísticamente mayor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.05$) condición que no se cumple cuando se compara el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.05$).

Potencia espectral en la banda de altas frecuencias expresada en unidades normalizadas (HF (n. u.))

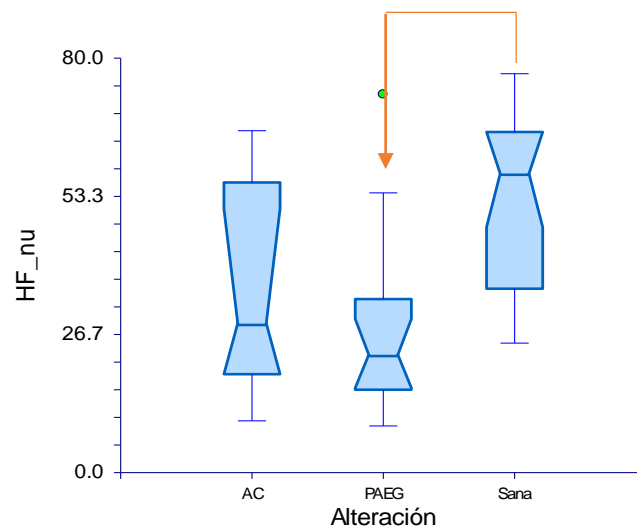


Figura 15. Diagrama de cajas de HF (n.u.) de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG.

En la figura 16 se observar que la media del valor de Energía total no presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos ($p > 0.05$).

Variación total de los intervalos RR de un segmento temporal (Energía total)

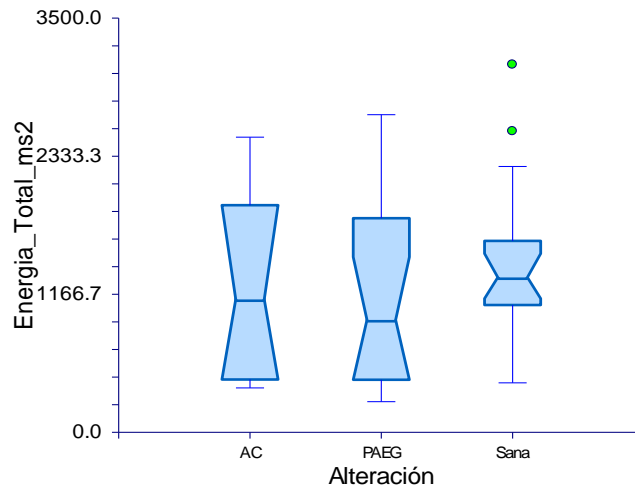


Figura 16. Diagrama de cajas de la energía total de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

En la Figura 17 se observar que el parámetro de LF/HF es estadísticamente menor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.01$) condición que no se cumple cuando se compara el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.01$).

Proporción entre LF y HF (LF/HF)

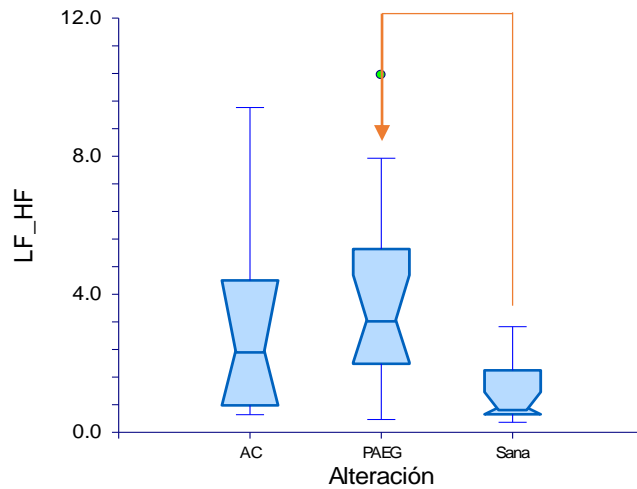


Figura 17. Diagrama de cajas de LF/HF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG.

En la Figura 18 se observa que parámetro α_1 es estadísticamente menor en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG ($p < 0.05$) condición que no se cumple cuando se compara grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.05$).

Exponente de escalamiento en el corto plazo α_1

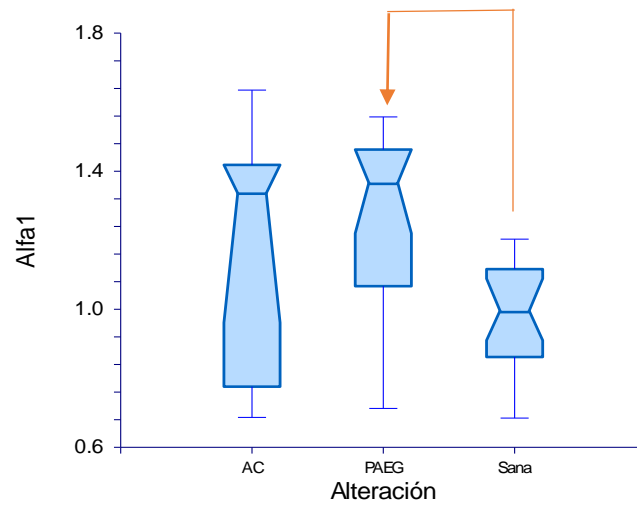


Figura 18. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG.

En la Figura 19 se observa que la media del valor de $\alpha_{1\text{magnitud}}$ no presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos ($p > 0.05$).

Exponente de escalamiento α_1 de magnitud ($\alpha_{1magnitud}$)

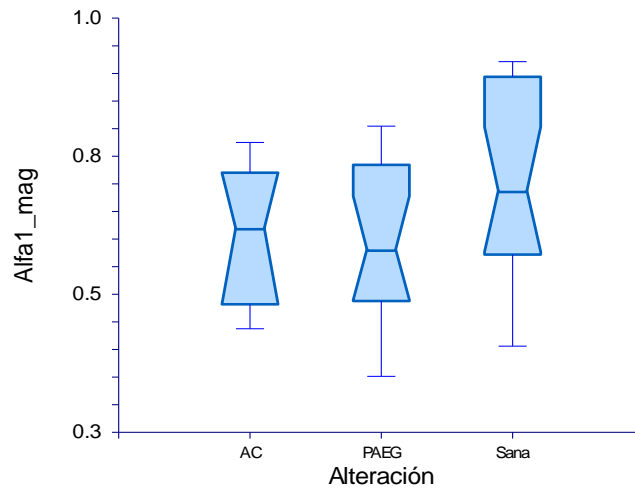


Figura 19. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de magnitud de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

En la figura 20 se observa que la media del valor de α_{1signo} es estadísticamente menor en el grupo de madres Sanas con respecto a los grupos de madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y con fetos con AC) ($p < 0.05$).

Exponente de escalamiento α_1 de signo ($\alpha_{1\text{signo}}$)

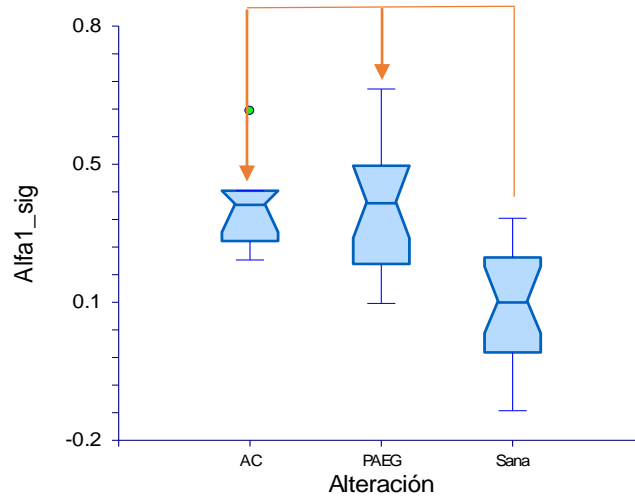


Figura 20. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de signo de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs PAEG y Sanas vs AC.

Debido a la diferencia estadísticamente significativa en la edad entre el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional (con fetos con PAEG y con fetos con AC) se realizó una corrección por edad materna, la cual consistió en realizar una regresión lineal entre el parámetro de HRV (variable dependiente) y la edad materna (variable independiente), para posteriormente eliminar la tendencia de los datos y realizar un análisis de residuos.

Regresión lineal de RR medio (ms) vs Edad materna (años)

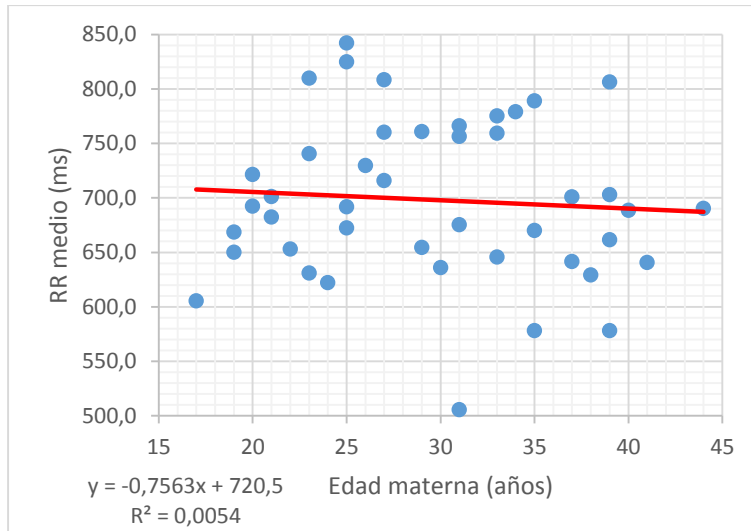


Figura 21. Regresión lineal RR medio contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente no son estadísticamente diferentes de cero ($p > 0.05$)

Regresión lineal de SDRR (ms) vs Edad materna (años)

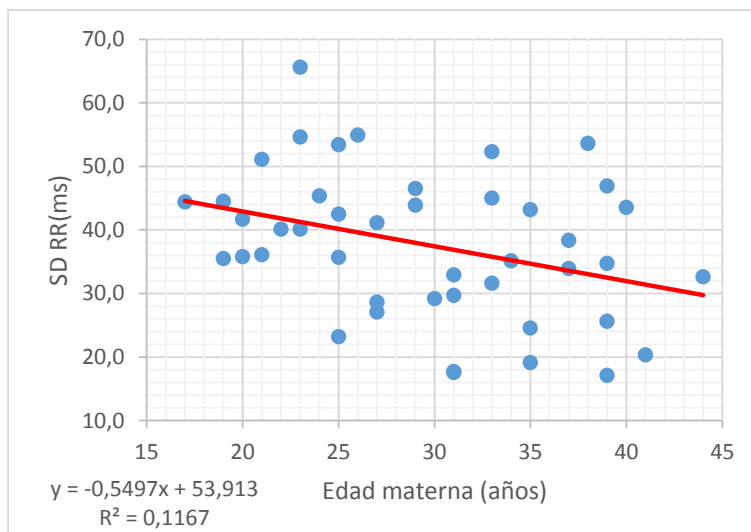


Figura 22. Regresión lineal de SD RR contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$)

Regresión lineal de RMSSD (ms) vs Edad materna (años)

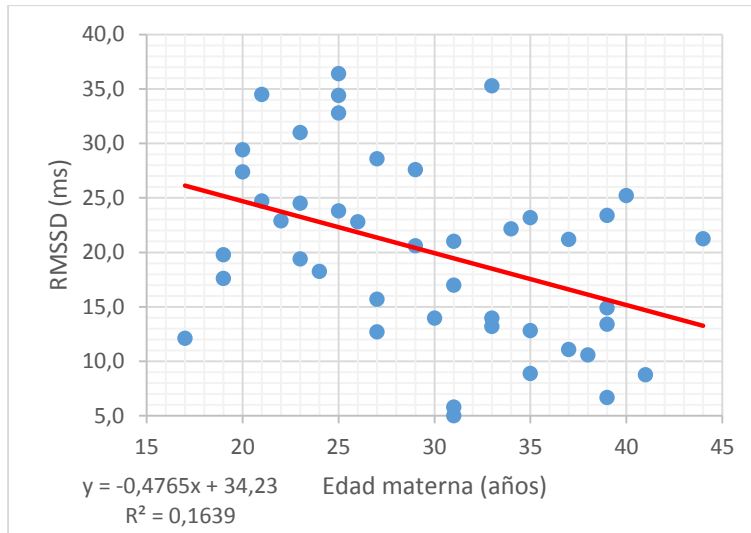


Figura 23. Regresión lineal de RMSSD contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de pNN50 (%) vs Edad materna (años)

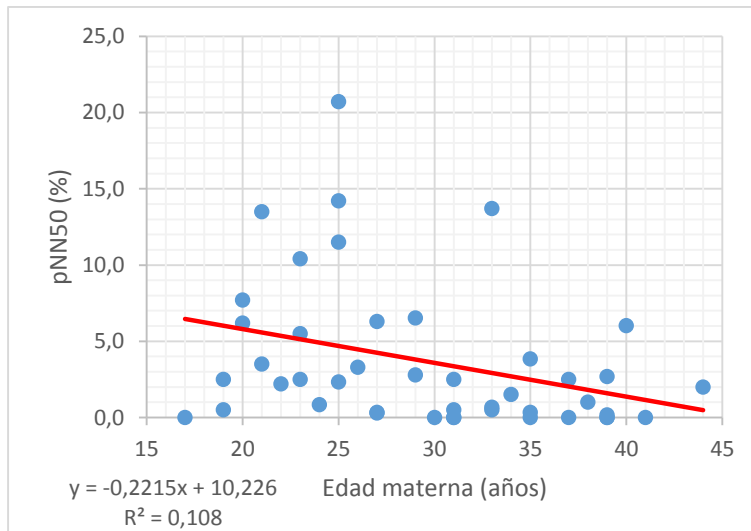


Figura 24. Regresión lineal de pNN50 contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de LF (ms²) vs Edad materna (años)

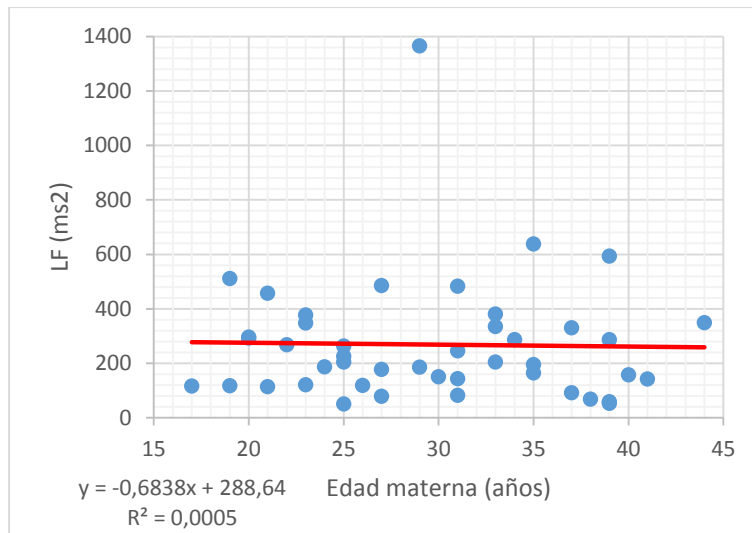


Figura 25. Regresión lineal de LF (ms²) contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente no son estadísticamente diferentes de cero ($p > 0.05$)

Regresión lineal de HF (ms²) vs Edad materna (años)

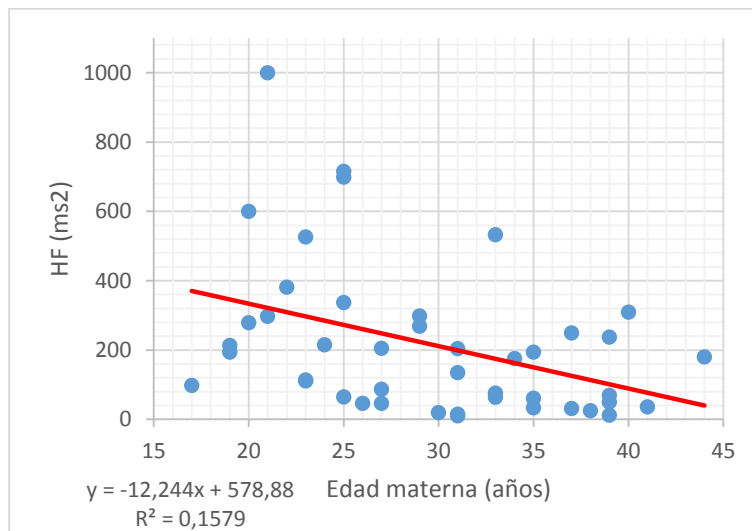


Figura 26. Regresión lineal de HF (ms²) contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de LF (u.n.) vs Edad materna (años)

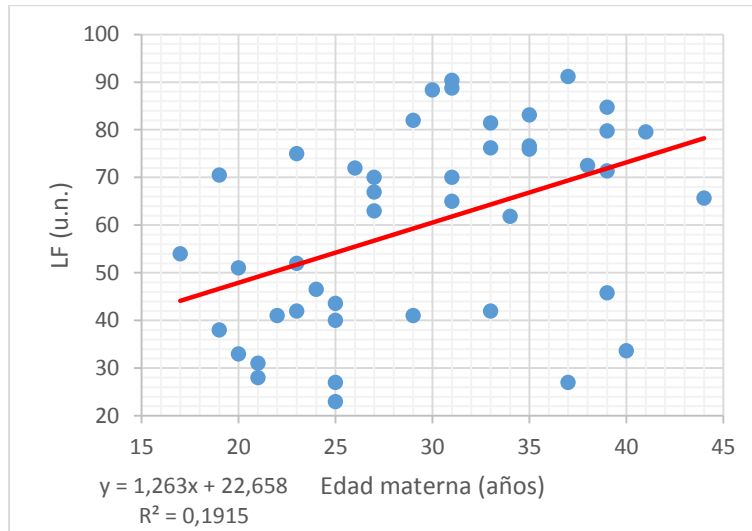


Figura 27. Regresión lineal de LF (u.n.) contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de HF (u.n.) vs Edad materna (años)

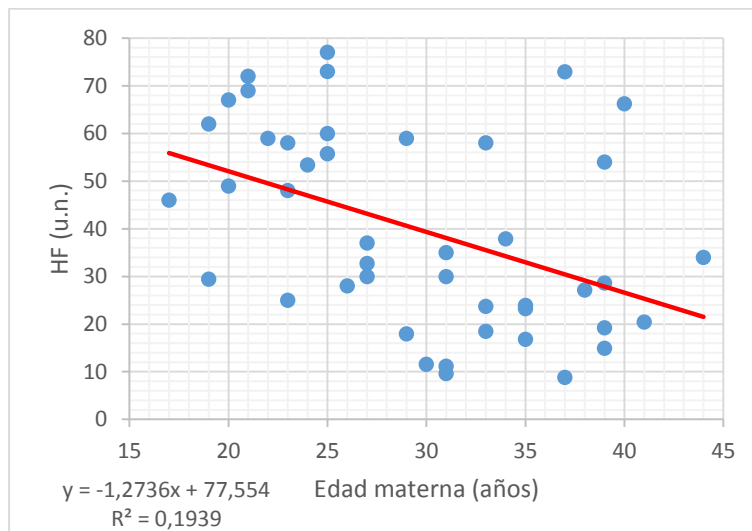


Figura 28. Regresión lineal de HF (u.n.) contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de Energía total (ms²) vs Edad materna (años)

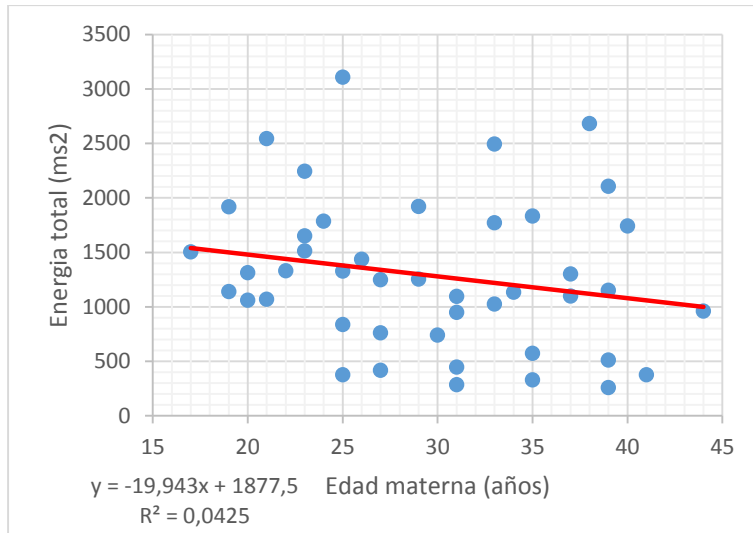


Figura 29. Regresión lineal de energía total contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente no son estadísticamente diferentes de cero ($p > 0.05$).

Regresión lineal de LF/HF vs Edad materna (años)

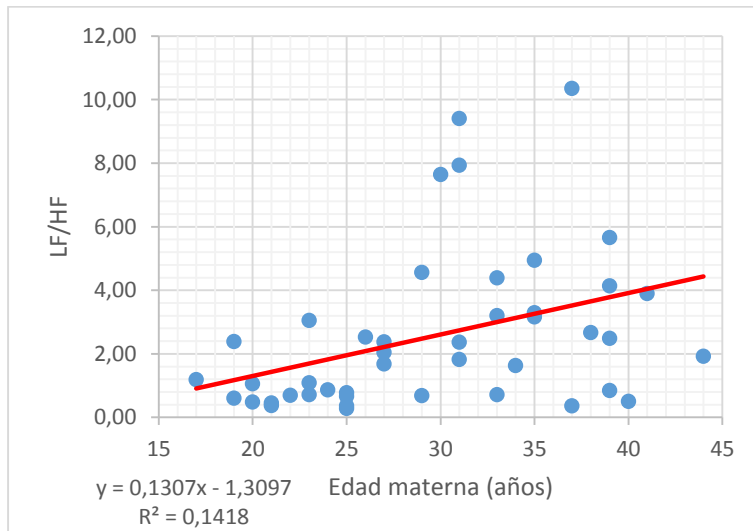


Figura 30. Regresión lineal de LF/HF contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de α_1 vs Edad materna (años)

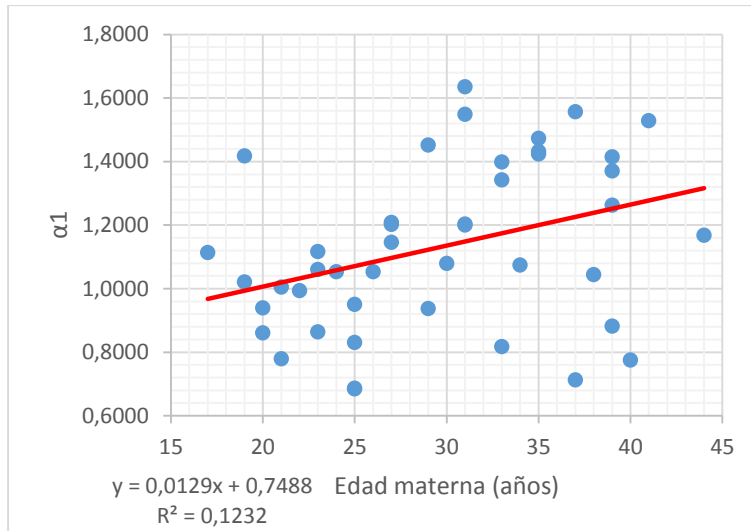


Figura 31. Regresión lineal de α_1 contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

Regresión lineal de $\alpha_{1\text{magnitud}}$ vs Edad materna (años)

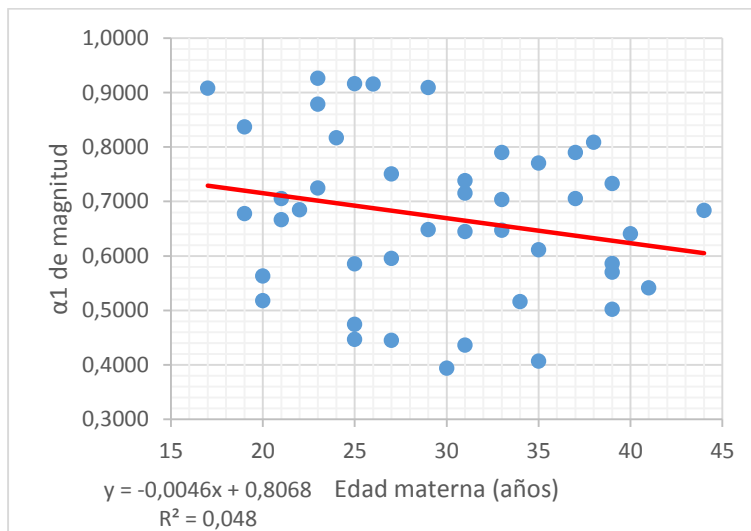


Figura 32. Regresión lineal de $\alpha_{1\text{magnitud}}$ contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente no son estadísticamente diferentes de cero ($p > 0.05$).

Regresión lineal de $\alpha_{1\text{signo}}$ vs Edad materna (años)

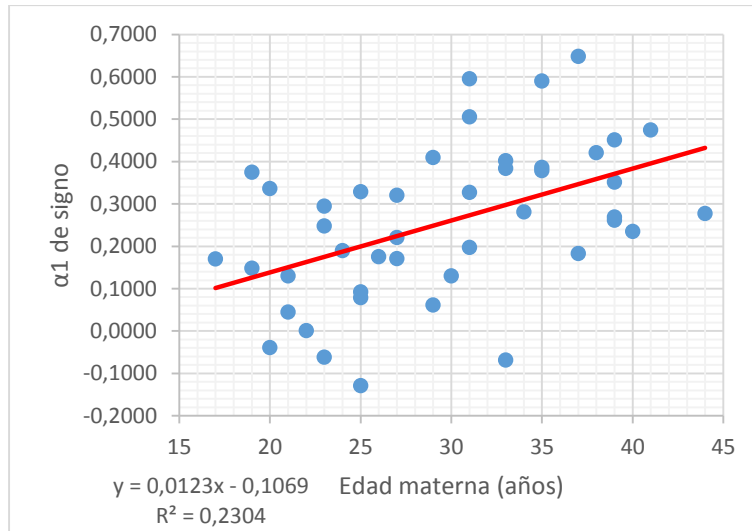


Figura 33. Regresión lineal de $\alpha_{1\text{signo}}$ contra la edad materna. El valor del coeficiente de correlación R^2 y la pendiente son estadísticamente diferentes de cero ($p < 0.05$).

En la *Tabla 3* se muestran los parámetros de la HRV, posteriores a la corrección por edad materna, de los 3 grupos evaluados. También se incluye las distintas pruebas estadísticas para identificar diferencias entre los parámetros de los grupos (se utilizó la prueba ANOVA (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$) cuando se comprobó la normalidad e igualdad de varianza de los datos, de no comprobarse normalidad pero si igualdad de varianzas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis (nivel de significancia de $\alpha = 0.05$) y al no comprobarse normalidad ni igualdad de varianza se utilizó la prueba Aspin-Welch (nivel de significancia de $\alpha = 0.01$)).

Tabla 3. Media \pm la desviación estándar para cada parámetro, corregidos por edad materna) de cada grupo analizado: Madres con diabetes pregestacional con fetos con alteraciones en el crecimiento (AC), madres con diabetes pregestacional con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y madres con embarazos considerados de bajo riesgo con fetos sanos (Sanas) Valores obtenidos para cada parámetro (previo a la corrección por edad materna). Se utilizó una prueba ANOVA con un significado estadístico de $\alpha=0.05$ para la comparación de las características entre grupos. (**Kruskal-Wallis** \rightarrow LF (ms^2) y Energía total. **Aspin-Walch** \rightarrow HF (ms^2), pNN50 (%), LF/HF y α_1).

	Madres con fetos macrosómicos (n = 7)	Madres con fetos con PAEG (n = 17)	SANAS (n = 20)
RR medio (ms)	-18 \pm 93	-15 \pm 68	19 \pm 69
SD RR (ms)	-2 \pm 13	-2 \pm 11	2 \pm 10
RMSSD (ms)	-2 \pm 8	-2 \pm 7	3 \pm 8
pNN50 RR (%)	-1.49 \pm 2.82	-1.23 \pm 2.05	1.57 \pm 5.98
LF (ms^2)	-26 \pm 150	26 \pm 326	-13 \pm 131
HF (ms^2)	-72 \pm 147	-41 \pm 108	60 \pm 261
LF (n. u.)	4 \pm 24	5 \pm 19	-6 \pm 16
HF (n. u.)	-4 \pm 24	-5 \pm 19	6 \pm 16
Energía total (ms^2)	40 \pm 810	-76 \pm 730	50 \pm 605
LF/HF	0.49 \pm 3.2	0.64 \pm 2.87	-0.71 \pm 0.85
α_1	0.05 \pm 0.38	0.07 \pm 0.26	-0.07 \pm 0.15
α_1 de magnitud	-0.03 \pm 0.12	-0.02 \pm 0.14	0.03 \pm 0.16
α_1 de signo	0.1 \pm 0.16 *	0.03 \pm 0.15	-0.06 \pm 0.15

* Indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) con respecto a la característica en cuestión del grupo de madres sanas con una potencia estadística $0.7 > PE > 0.6$.

De la *Tabla 3* se destaca que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el parámetro $\alpha_{1\text{signo}}$ al comparar el grupo de madres sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional que presentan fetos con PAEG. Las diferencias encontradas previamente al comparar ambos grupos, previa a la corrección por edad materna) desaparecieron.

De la figura 34 a la 45 se observa que las medias entre los tres grupos no son estadísticamente diferentes ($p > 0.05$ y $p > 0.01$ respectivamente)

Tiempo promedio de los intervalos R-R (RR medio)

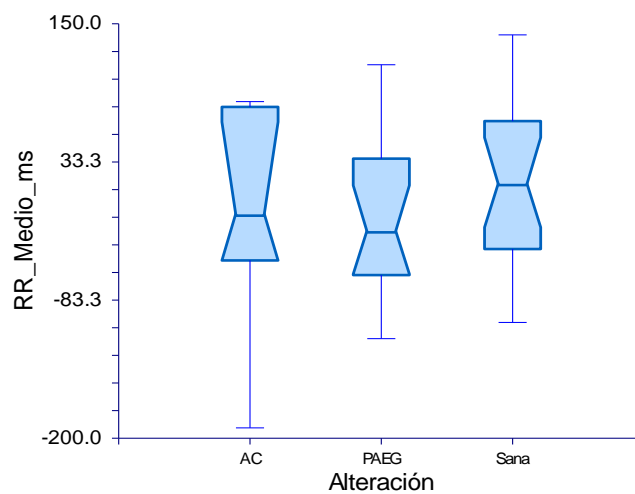


Figura 34. Diagrama de cajas del RR medio de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Desviación estándar de todos los intervalos R-R (STDRR)

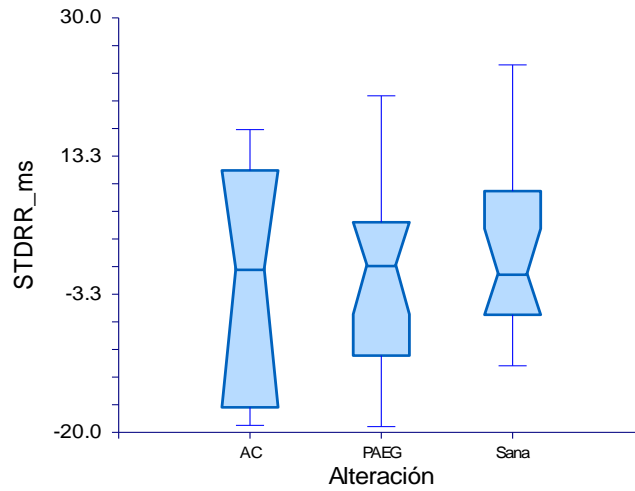


Figura 35. Diagrama de cajas de STDRR de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos R-R adyacentes (RMSSD)

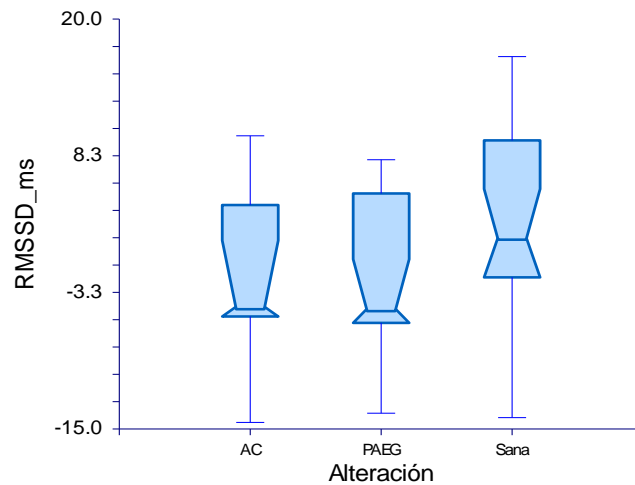


Figura 36. Diagrama de cajas de RMSSD de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Porcentaje de diferencias absolutas en intervalos R-R consecutivos mayores a 50 milisegundos (pNN50)

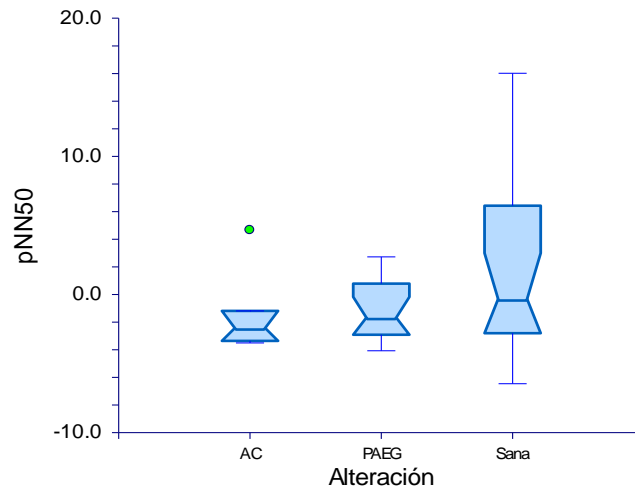


Figura 37. Diagrama de cajas de pNN50 de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Potencia espectral en la banda de bajas frecuencias (LF)

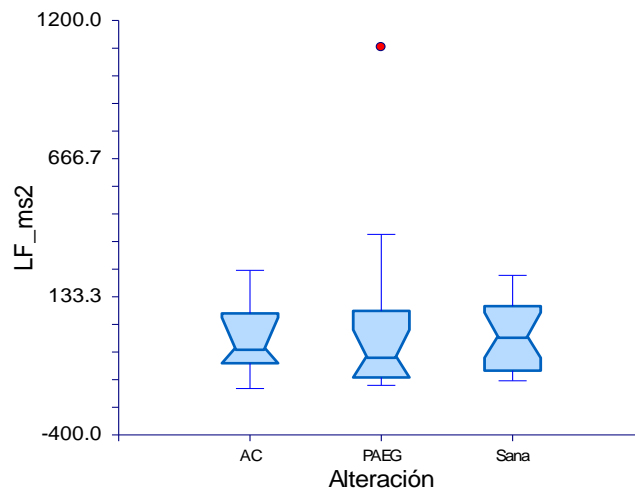


Figura 38. Diagrama de cajas de LF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Potencia espectral en la banda de alta frecuencias (HF)

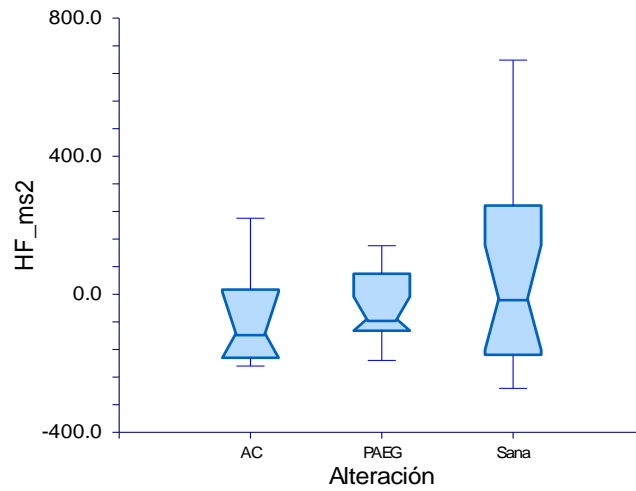


Figura 39. Diagrama de cajas de HF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Potencia espectral en la banda de baja frecuencia expresada en unidades normalizadas (LF (n.u.))

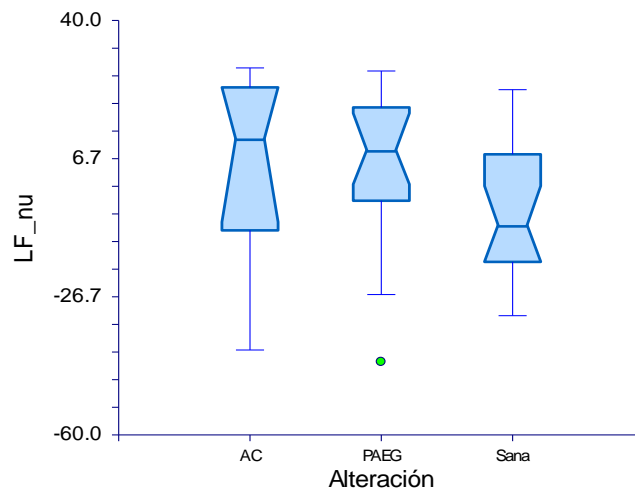


Figura 40. Diagrama de cajas de LF (n.u.) de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Potencia espectral en la banda de alta frecuencia expresada en unidades normalizadas (HF (n. u.))

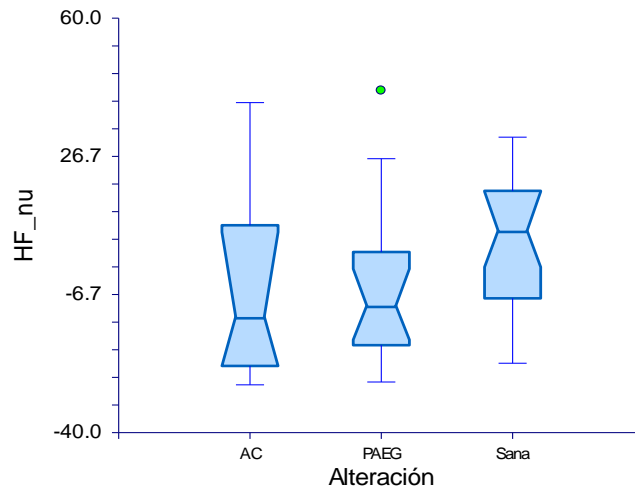


Figura 41. Diagrama de cajas de HF (n.u.) de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Variación total de los intervalos RR de un segmento temporal (Energía total)

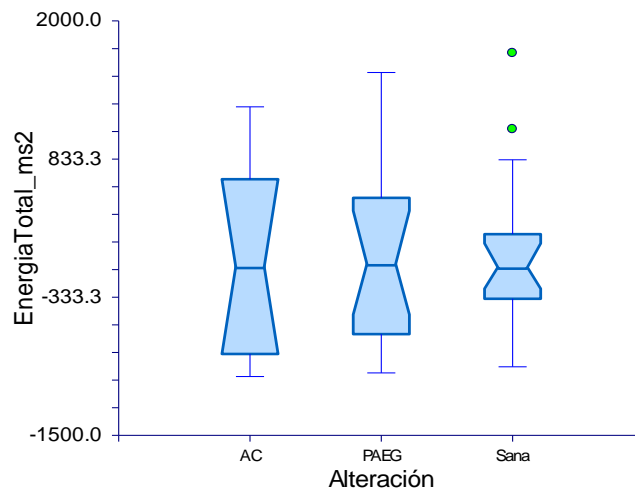


Figura 42. Diagrama de cajas de la energía total de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Proporción entre LF y HF (LF/HF)

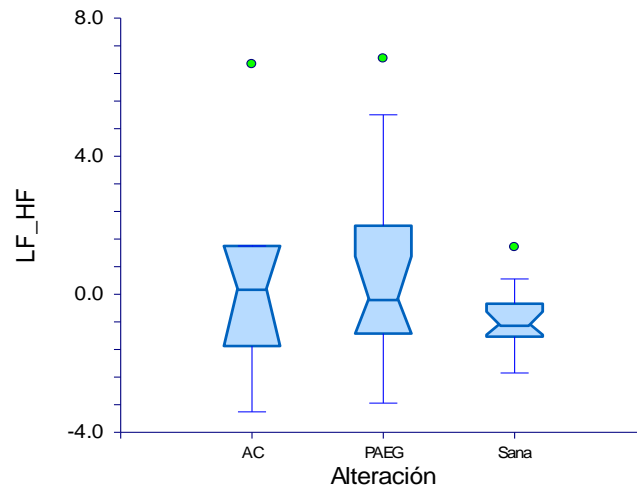


Figura 43. Diagrama de cajas de LF/HF de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Exponente de escalamiento en el corto plazo α_1

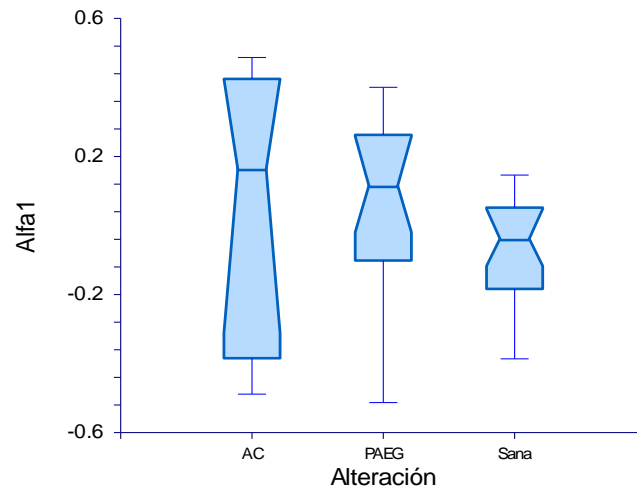


Figura 44. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

Exponente de escalamiento α_1 de magnitud ($\alpha_{1magnitud}$)

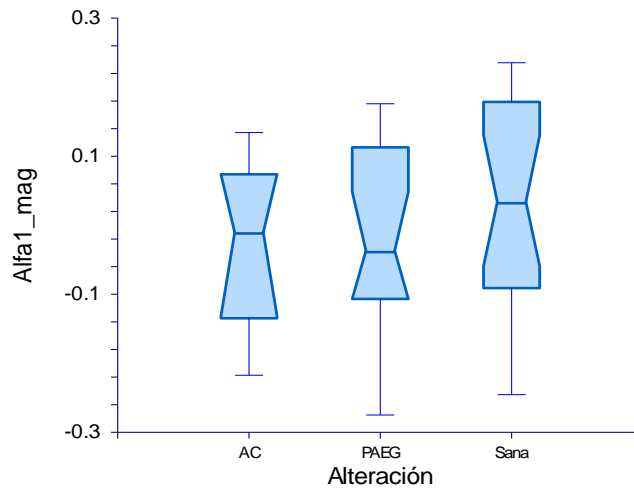


Figura 45. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de magnitud de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas).

En la figura 46 se observa que el exponente de escalamiento α_1 de signo es estadísticamente mayor en el grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG con respecto al grupo de madres con embarazos considerados de bajo riesgo ($p < 0.05$). Situación que no se presenta al comparar el grupo de madres sanas con el grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC ($p > 0.05$). Es importante remarcar que este fue el único parámetro que mantuvo la diferencia estadísticamente significativa después de realizada la corrección por edad materna. Se obtuvo una potencia estadística de 0.67.

Exponente de escalamiento α_1 de signo ($\alpha_{1\text{signo}}$)

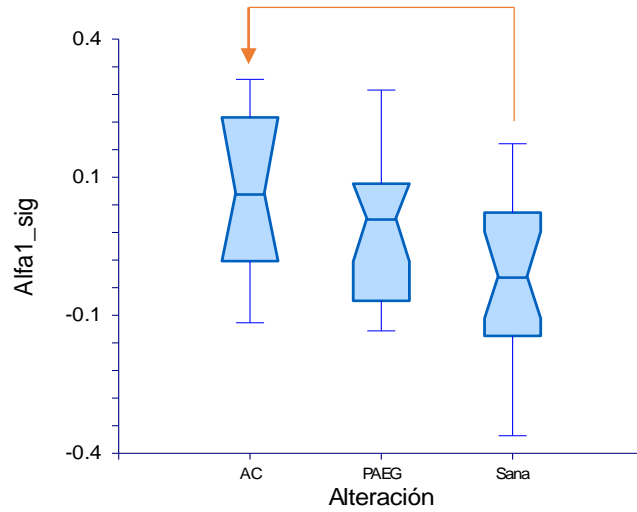


Figura 46. Diagrama de cajas del exponente de escalamiento α_1 de signo de las madres con diabetes pregestacional con fetos con AC (AC), de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG (PAEG) y de las madres con embarazo de bajo riesgo y fetos sanos (Sanas). Diferencia significativa entre Sanas vs AC.

Capítulo 5. Discusión, conclusiones y perspectivas

Se analizaron 3 grupos de mujeres embarazadas, uno con mujeres con diabetes pregestacional y con fetos con PAEG, otro grupo de madres igualmente con diabetes pregestacional con fetos con AC y el último con madres sanas con fetos con PAEG (Sanas). Los 3 grupos analizados se encontraban en el tercer trimestre de la gestación (33 ± 3 semanas de gestación) y no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el peso, la talla y el nivel de hemoglobina glucosilada. Sin embargo el grupo de madres sanas, al ser un grupo conformado por mujeres con embarazos considerados de bajo riesgo, tenía una edad menor de 35 años (24 ± 4 años), la cual era estadísticamente menor a la edad de las madres diabéticas (PAEG: 35 ± 5 y AC: 31 ± 7). Debido a esta diferencia entre la edad materna de las madres sanas con respecto a las madres diabéticas se realizó una corrección por edad materna de todos los parámetros de HRV analizados. Dicha corrección consistió en una regresión lineal donde la variable independiente fue la edad materna y la variable dependiente fue el parámetro de HRV. Posteriormente se obtuvo la tendencia de los datos, se eliminó y se realizó el análisis de los residuos.

De los 7 fetos con AC, 6 tenían macrosomía y 1 tenían RCIU. Se decidió no excluir al feto con RCIU debido a que los valores de los parámetros de HRV de la madre no eran discordantes con respecto a los de las madres con fetos macrosómicos.

5.1 Discusión de la evaluación en el dominio del tiempo y de la frecuencia de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca

Previos a la corrección por edad materna

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de HRV, en el dominio del tiempo y de la frecuencia, entre los grupos de PAEG y AC. Sin embargo existen diferencias estadísticamente significativas entre madres diabéticas (PAEG y AC) y madres sanas en los parámetros pNN50 y HF (ms^2). Al comparar exclusivamente el grupo de PAEG contra el grupo de Sanas se encontraron además diferencias en SDRR, RMSSD, HF (n. u.), LF (n. u.) y LF/HF. Dichas diferencias no se presentaron al comparar el grupo de AC contra el grupo de Sanas.

Dentro de los estudios en los que se emplea el análisis de la HRV para el estudio de los ajustes a nivel de SNA que se llevan a cabo debidos a la diabetes (en población sin embarazo) tenemos que en el 2005 *Schroeder* y colaboradores encontraron que, al comparar sujetos diabéticos con no diabéticos los parámetro de la HRV como el RMSSD, SDRR y el RR medio eran estadísticamente inferiores en los sujetos diabéticos (*Schroeder, et al., 2005*). De igual manera, en el 2012 *manera, Faust* y colaboradores, al realizar la misma comparación (sujetos diabéticos con respecto a no diabéticos) encontraron que RMSSD, SDRR, el RR medio, pNN50 y LF eran estadísticamente menores en los sujetos diabéticos con respecto a los no diabéticos (*Faust, et al., 2012*). En el 2010 *Gerritsen* y colaboradores, encontraron que SDRR, RR medio, HF y LF eran menores en pacientes diabéticos con respecto a pacientes no diabéticos (*Gerritsen, et al., 2000*). En el 2000 *Singh* y colabores, al analizar parámetros de HRV encontraron que SDRR, HF, LF y LF/HF eran menores en pacientes diabéticos con respecto a pacientes no diabéticos (*Singh, et al., 2000*). En 1995 *Liao D.* y colaboradores encontraron que el parámetro HF era menor en pacientes diabéticos con respecto a pacientes no diabéticos (*Liao, et al., 1995*).

Los resultados encontrados en dichos estudios son consistentes con lo encontrado en el análisis de las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG con respecto a las madres con embarazos considerados de bajo riesgo.

Es importante remarcar que a pesar de las diferencias observadas entre ambos grupos, el tiempo promedio entre intervalos RR (RR medio) no presentó diferencias estadísticamente significativas. Lo cual permite descartar que las diferencias observadas en parámetros como el RMSSD y HF se deban a diferencias en la frecuencia cardiaca. Cabe resaltar que dicha condición no se encontró en los estudios realizados por *Schroeder et al.*, *Faust et al.* y *Gerritsen J. et al.*

Esto a su vez permite atribuir esa disminución en los parámetros de HRV a una diferencia en el escenario autonómico que regula la actividad cardiaca presente en el grupo de madres Sanas con respecto al grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG.

De la comparación del grupo de PAEG contra el grupo de Sanas se advierte que parámetros como RMSSD y la potencia en la banda de altas frecuencias con unidades normalizadas (HF (u.n.)) son estadísticamente inferiores. Al estar el parámetro RMSSD relacionado con la banda de altas frecuencias y ésta a su vez está ligada a la actividad de la parte parasimpática del SNA, permite inferir la existencia de actividad vagal reducida.

Al comparar el grupo de AC con respecto al grupo de Sanas se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de intervalos RR superiores a 50 ms (pNN50) y la potencia en la banda de altas frecuencias (HF (ms²)). Sin embargo para ambos parámetros la potencia estadística fue menor o igual que 0,6, lo que limita la información obtenida al encontrar diferencias entre los grupos. Nuevamente no se observan diferencias estadísticamente significativas en el valor de RR medio.

Si bien se puede presumir que el grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG presenta una actividad vagal disminuida con respecto al grupo de madres sanas, para el grupo de madres con diabetes pregestacional con fetos con AC esta disminución de la actividad vagal no es clara.

La actividad vagal reducida en las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG podría ser explicado en base a que en las madres diabéticas, existe un escenario inflamatorio propio de la fisiopatología de la enfermedad (Kolb &

Mandrup-Poulsen, 2005), el cual contribuye a la resistencia a la insulina por parte de los tejidos. Ante dicha situación se ha descubierto que el SNA, principalmente a través de su parte parasimpática inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias, esto mediante la ACh (principal neurotransmisor utilizado en la rama vagal) que limita la síntesis de citoquinas en macrófagos. A este proceso se le llama vía colinérgica antiinflamatoria (Tracey, 2002) (Tracey, 2007).

Aunado al escenario inflamatorio generado por la diabetes, también se sabe que el embarazo, al ser un estado en el que la madre debe compartir los nutrientes que consume, entre ellos la glucosa, con el feto, esta (la madre) entra en un estado que se ha denominado *diabetogénico*. En este estado la madre produce diversas hormonas y citoquinas que llevan a un estado de resistencia a la insulina para que esta pueda llegar al feto. Con respecto a las citoquinas producidas se encuentra el TNF- α , la cual tiene funciones proinflamatorias (Barbour, et al., 2007).

Dado este escenario de inflamación exacerbada en las madres con diabetes pregestacional existe un proceso de contención del escenario inflamatorio a través de la vía colinérgica antiinflamatoria, que debido a la mayor cantidad de ACh liberada afecta los mecanismos de control cardiaco, generando una mayor actividad vagal.

De acuerdo a lo encontrado por Thayer y colaboradores en el 2008, existe una correlación negativa entre la HRV modulada por la rama vagal (RMSSD y pNN50) e indicadores inflamatorios (proteína C reactiva, conteo de células blancas). Cabe señalar que al analizar la correlación existente entre RMSSD y proteína c reactiva, en mujeres exclusivamente esta resulto ser 4 veces mayor con respecto a la encontrada en hombres.

El hecho de que esta actividad vagal reducida solo sea evidente (en términos estadísticos) en las madres diabéticas con fetos con PAEG y no en las madres diabéticas con fetos con AC pareciera indicar que en las madres diabéticas con fetos con AC los mecanismos antiinflamatorios, entre ellos la vía colinérgica antiinflamatoria, están funcionando en mayor medida con respecto a las madres diabéticas con fetos con PAEG.

Esta situación podría explicarse si se parte del hecho de que la macrosomía fetal es un estado en el que debido a los altos niveles de glucosa maternos, se producen condiciones que favorecen el crecimiento excesivo del feto, principalmente la hiperinsulinemia fetal (Acevedo, et al., 2008). La presencia de altos niveles de glucosa maternos podría ser vinculada a una pobre función de la insulina que impide que la glucosa sea aprovechada por los tejidos y esta a su vez, como se mencionó anteriormente, está vinculada a un pobre control de los niveles de citoquinas proinflamatorias.

Los altos niveles de glucosa maternos generan un incremento de los niveles de factores de crecimiento insulinelike, lo que provoca un aumento del tamaño de las vellosidades placentarias a expensas de la superficie funcional (Acevedo, et al., 2008) y debido a que la placenta tiene la capacidad de producir citoquinas proinflamatorias (TNF- α , resistina y leptina) (Desoye & Mouzon, 2007) es posible suponer que este incremento en la masa de la placenta genere un aumento en la producción de citoquinas

Al existir una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias en las madres diabéticas con fetos con AC la vía colinérgica antiinflamatoria tiene mayor actividad para contener este estado adverso.

Estudios realizados en mujeres con DG indican que existe un aumento en el parámetro de HRV LF/HF en las mujeres con DG en el estado de ayuno en comparación con mujeres sanas, lo que indica las afecciones causadas por la hiperglicemia crónica sobre el SNA (Weissman, et al., 2006).

Sin embargo, en el 2010 Heiskanen y colaboradores no encontraron diferencias en la regulación autonómica cardíaca, por lo que atribuyeron el adecuado control glucémico la ausencia de diferencias en los parámetros de HRV (LF, HF y LF/HF) (Heiskanen, et al., 2010).

En resumen, las madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG presentaron una menor actividad vagal, reflejada por los parámetros de HRV (especialmente por RMSSD y HF (n. u.)), con respecto a las madres Sanas y en menor medida con respecto a las madres con diabetes pregestacional con fetos con

AC. Al considerar solo el grupo de mujeres diabéticas (con fetos con PAEG y con fetos con AC) es posible inferir que las madres diabéticas con fetos con AC presentan una actividad vagal mayor, la cual podría ser explicada por los esfuerzos por parte del organismo para contener un proceso inflamatorio que es más severo que el visto en las madres diabéticas con fetos con PAEG.

Corrección por edad materna

Al observar las líneas de tendencia obtenidas por mínimos cuadrados mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal de los parámetros de HRV con respecto a la edad materna, es posible identificar que dichas líneas describen el decremento de la HRV conforme aumenta la edad de los individuos.

En el 2012 Voss y colaboradores analizaron parámetros de HRV en dos grupos de edades (1: 25-34 y 2: 35-44) y encontraron que no existe un decremento del valor de RR medio, encontraron que RMSSD, pNN50, SDRR, LF (ms^2) y HF son estadísticamente menores en el grupo de mayor edad, mientras que LF/HF, LF (n. u.) y α_1 son estadísticamente mayores en los grupos de mayor edad. El mismo comportamiento se observó en los datos analizados en este estudio, a excepción del parámetro LF (ms^2) que no mostro cambios con la edad (Voss, et al., 2012).

En el estudio realizado en el 2005 por *Schroeder* y colaboradores se observó que en los sujetos no diabéticos y diabéticos se presentó una disminución global de la HRV en 9 años de seguimiento que abarco el estudio. Esta proporción en la disminución no fue diferente entre los sujetos no diabéticos y diabéticos. Sin embargo al realizar un ajuste de la HRV basal (establecido por el grupo de no diabéticos) se observó que la reducción de la HRV estaba presente, en gran medida al inicio del estudio en los sujetos diabéticos. Después del ajuste de la HRV basal, los pacientes diabéticos tenían claramente una mayor disminución de la HRV (Schroeder, et al., 2005).

Es posible que la diferencia de edades entre el grupo de madres sanas y el grupo de madres diabéticas sea un factor importante en la aparición de las

diferencias descritas anteriormente. Razón por la cual se realizó la corrección por edad materna.

Cabe resaltar que, si bien se comprobó que las pendientes de las tendencias eran estadísticamente distintas de cero, los valores de los coeficientes de correlación son pequeños ($R^2 < 0.2$).

Después de realizar la corrección no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de HRV en el dominio del tiempo y de la frecuencia entre los grupos.

5.2 Discusión de la evaluación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca utilizando métodos no lineales

Previo a la corrección por edad materna

Al comparar el grupo de PAEG con respecto al grupo de Sanas es posible distinguir que el exponente de escalamiento de corto plazo α_1 es estadísticamente mayor en el grupo de PAEG.

Estudios previos han documentado que algunas alteraciones concomitantes de la actividad autonómica se reflejan en cambios en α_1 .

Como parte de estos estudios realizados se tiene que a pesar de haber un bloqueo simpático la dinámica fractal de la frecuencia cardiaca parece no modificarse (Yamamoto & Hughson, 1994). Por otra parte se comprobó que la excitación simpática mediante la infusión de norepinefrina reduce α_1 hacia dinámicas aleatorias (Tulppo, et al., 2001). En sentido opuesto se tiene que un bloqueo parasimpático provocado por atropina aumenta el valor de α_1 (Tulppo, et al., 2001), lo que implica un comportamiento más *suave* de las fluctuaciones. Además se han identificado resultados clínicos adversos en los que, de alguna manera se presenta la pérdida de la dinámica fractal de la frecuencia cardíaca. Se ha encontrado que los inicios de las taquiarritmias ventriculares y fibrilación auriculares son precedidos de modificaciones de la dinámica fractal (Baumert, et al., 2012) (Huikuri, et al., 2009) (Vikman, et al., 1999). Por otra parte, la reducción de los valores de α_1 han sido utilizadas para predecir la muerte súbita cardiaca en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (Huikuri, et al., 2000).

En el grupo de Sanas el valor obtenido de α_1 indica que las FFC tiene un comportamiento de tipo fractal ($\alpha_1 \approx 1$), situación que ha sido vinculada a un estado de bienestar autonómico (Pena, et al., 2011).

Los valores de α_1 cercanos a 1 indican que existe una dinámica irregular y de tipo fractal en los mecanismos de regulación autonómico que rigen al corazón. Dicha situación pueden implicar que la actividad autonómica subyacente se comporta con

una complejidad concomitante que debe proporcionar capacidades estables y adaptables para la regulación (Buchman, 2002).

En el caso de las madres diabéticas con fetos con PAEG el valor de α_1 fue mayor con respecto a las madres sanas. Si bien se considera que continúa teniendo un comportamiento de tipo fractal (debido a que es un valor que continúa siendo relativamente cercano a 1), existe un comportamiento con mayor semejanza al movimiento Browniano. Esta situación en términos autonómicos reflejaría una menor *riqueza* en la interacción simpática-parasimpática. Situación que se ha ligado a una menor actividad vagal (Tulppo, et al., 2001). Es necesario mencionar que aunque la diferencia en α_1 entre el grupo de AC y Sanas no alcanzó a ser significativa, los valores en dicho parámetro para el grupo de AC son mayores a 1.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de Sanas con respecto al grupo de madres diabéticas (AC y PAEG) en el exponente de escalamiento de corta plazo de la serie de signo ($\alpha_{1\text{signo}}$). Presentando valores más alejados de cero en las madres diabéticas con respecto a las madres sanas.

En primera instancia el cambio de este parámetro indica diferencias en las características lineales de la dinámica de las FFC en las madres con diabetes con respecto a las madres sanas.

En un estudio realizado por Schmitt D. y colaboradores en el 2007, se compararon distintos índices, entre ellos $\alpha_{1\text{signo}}$, entre 2 grupos, jóvenes y adultos mayores, con edades promedio de 25.7 y 73.8 respectivamente. Los sujetos de ambos grupos eran sanos por lo que la única diferencia fue la edad. Los resultados encontrados indican que la estructura temporal que caracteriza $\alpha_{1\text{signo}}$ no se ve alterada por la edad.

En este estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y en $\alpha_{1\text{signo}}$ entre el grupo de diabéticas (AC y PAEG) y el grupo de Sanas. Sin embargo al introducir una enfermedad crónica como la diabetes se pondría inferir que, a pesar de existir un control glucémico, las afectaciones, específicamente a nivel de SNA continúan ocurriendo, lo que se traduce en

alteraciones, que se presentan en el proceso de envejecimiento, en características autonómicas que no sufren cambios al paso de los años. En las madres sanas los valores obtenidos de $\alpha_{1\text{signo}}$ indican que existe una mayor anti correlación en las FFC (Schmitt & Ivanov, 2007).

Karasik y colaboradores en el 2002 generaron un modelo para explicar las diferencias encontradas en $\alpha_{1\text{signo}}$ que se presentan tanto en el reposo como en el ejercicio. Dicho modelo consiste en la participación de la parte simpática y/o parasimpática como atrayentes.

En ejercicio la mayor anti correlación en la serie de signo se explica como el predominio de un solo atrayente, en este caso la parte simpática. Durante el reposo ambos atrayentes (simpático y parasimpático) se encuentran activos en magnitudes similares y en direcciones opuestas, lo que genera una disminución de la anticorrelación (Karasik, et al., 2002). Tal y como se muestra en la figura 47.

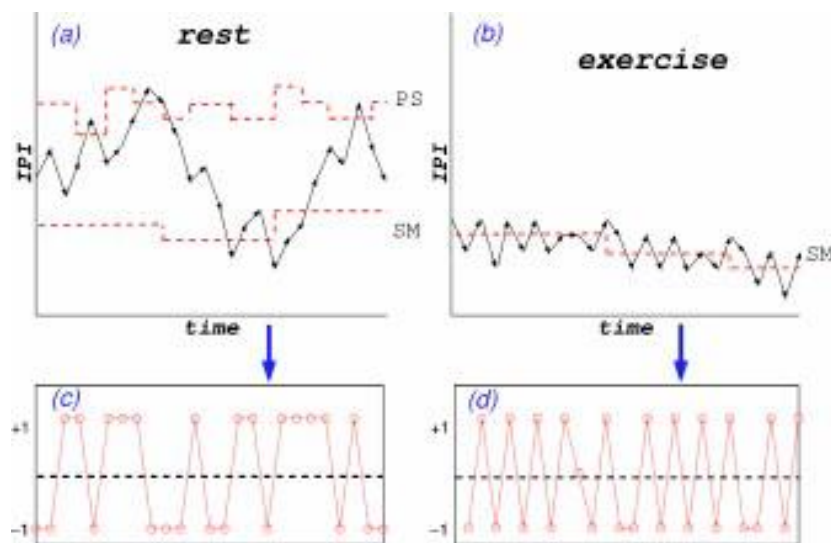


Figura 47. Esquema de fluctuaciones aleatorias con (a) dos niveles diferentes de la atracción y (b) un único nivel de atracción y su descomposición en signo (c) y (d). (a) En reposo el efecto combinado de atrayente superior [que representa el parasimpático (PS) del sistema] y el atrayente inferior [sistema simpático (SM)] no restringe las fluctuaciones, siempre y cuando se encuentren entre los dos atrayentes. Cada vez que las fluctuaciones cruzan alguno de los atrayentes, esta es puesta de forma inmediata entre los atrayentes. (b) Por otro lado, durante el ejercicio las fluctuaciones son delimitadas por un solo atrayente (SM), dando como resultado fluctuaciones más pequeñas. Imagen tomada de (Karasik, et al., 2002).

Empleando el modelo como una posible explicación a los valores de $\alpha_{1\text{signo}}$, la dinámica encontrada en el grupo de Sanas podría asociarse a que hay un atrayente predominante. En una situación de embarazo se ha encontrado que alrededor de la semana 35 de gestación existe un decremento de la actividad vagal (Kuo, et al., 1997), lo cual podría considerarse como un predominio de la parte simpática.

La disminución en los parámetros de HRV y en la modulación vagal durante la última etapa del embarazo podría ser resultado de la compresión aorto-cava inducida por el útero grávido que aumenta a finales del embarazo. Esta situación podría comprometer la hemodinámica estas mujeres embarazadas, lo que ocasiona una reducción de la complejidad de las FFC (Yeh, et al., 2009).

En el caso del grupo de diabéticas la dinámica de las FFC pareciera indicar la presencia de los dos atrayentes en proporciones relativamente iguales, lo que genera una disminución en la anticorrelación de las fluctuaciones.

Dicha situación donde existe una mayor presencia de un segundo atrayente correspondiente a la parte parasimpática concuerda con el hecho de que debido al escenario inflamatorio propio de la diabetes y del embarazo hay una mayor acción de la vía colinérgica antiinflamatoria que se traduce en una mayor actividad vagal.

Corrección por edad materna.

Al determinar la tendencia que existía del parámetro α_1 con respecto a la edad materna se encontró que dicho comportamiento (aumento del valor de α_1 al ir aumentando la edad) corresponde a lo reportado en la literatura (Voss, et al., 2012).

Una vez realizada la corrección por edad materna no se encontraron diferencias en el valor de α_1 entre los grupos.

Si bien la corrección afectó también al valor de $\alpha_{1\text{signo}}$, la diferencia estadísticamente significativa se mantuvo al comparar el grupo de madres Sanas y el grupo de madres diabéticas con fetos con AC. Lo cual indica que

estadísticamente el grupo de AC tiene una menor anti correlación en las fluctuaciones con respecto al grupo de Sanas.

Como se mencionó anteriormente, el parámetro $\alpha_{1\text{signo}}$ exhibe un comportamiento que podría modelarse como la influencia de dos atrayentes (mayor igualdad entre sus *fuerzas* pero en sentidos opuestos) sobre las FFC lo que genera una menor anticorrelación ($\alpha_{1\text{signo}}$ más alejados del cero). A diferencia del valor del parámetro de las madres sanas que podría modelarse como el dominio de un solo atrayente, lo que genera mayor anticorrelación.

Al ser el valor de $\alpha_{1\text{signo}}$ del grupo de AC significativamente menos anticorrelacionadas indica que existe una mayor presencia de la parte simpática y parasimpática (2 atrayentes de acuerdo al modelo), sin embargo, esto no necesariamente indica que este grupo tiene actividad parasimpática aumentada, ya que parámetros en el dominio del tiempo y de la frecuencia tales como el RMSSD y la banda de altas frecuencias no presentaron cambios estadísticamente significativos entre los grupos (Sanas contra AC).

Existe evidencia de que tanto por la fisiopatología de la diabetes y la presencia de alteraciones en el crecimiento fetal existe un proceso inflamatorio exacerbado por ambas situaciones, por lo cual es posible suponer que existe actividad vagal aumentada que tiene como función aumentar los niveles de ACh que está teniendo como función inhibir la síntesis de citoquinas pro inflamatorias (vía colinérgica antiinflamatoria), las cuales tienen dentro de sus funciones, disminuir la acción de la insulina en los tejidos. Esto con la finalidad de disminuir la incidencia de episodios de hiperglucemia maternos que pongan en mayor riesgo la condición del feto.

5.3 Conclusiones de las alteraciones en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en mujeres con diabetes pre gestacional que presentan fetos con alteraciones en el crecimiento

Existe un escenario autonómico distinto entre las madres con diabetes pre gestacional con fetos con AC y madres con diabetes pregestacional con fetos con PAEG. Las madres diabéticas con fetos con AC, de acuerdo al parámetro $\alpha_{1\text{signo}}$ parecieran tener una mayor actividad parasimpática, lo cual puede ser respaldado por los resultados obtenidos previos a la corrección por edad materna debido a la baja correlación (pero no nula) que se encontró entre edad materna y los parámetros de HRV. Una posible explicación que se puede proporcionar es que las madres diabéticas con fetos con AC podrían encontrarse en un escenario inflamatorio distinto al de las madres diabéticas con fetos con PAEG, el cual podría estar caracterizado por una mayor actividad de mecanismos antiinflamatorios, entre ellos la vía colinérgica antiinflamatoria.

5.4 Limitaciones y consideraciones

- ❖ La población analizada en este estudio es reducida, en especial la población de madres con diabetes pregestacional que presentan fetos con alteración en el crecimiento. Esto debido a que se presentaron dificultades para captar a las pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. A pesar de que en la mayoría de las comparaciones entre los parámetros de HRV se obtuvieron potencias estadísticas adecuadas es necesario tener precaución con los resultados de este estudio.
- ❖ No fue posible tener edades maternas similares entre los grupos (madres con diabetes pregestacional contra madres con embarazos de bajo riesgo), esto principalmente a que las pacientes que acuden al INPer tienen embarazos de mayor riesgo, entre diversos motivos, por edad avanzada (< 35 años). Aunque se realizó la corrección correspondiente por edad materna es necesario considerar esta situación para interpretar la información que arroja la comparación entre grupos.
- ❖ No fue posible realizar la medición de marcadores de inflamación en las pacientes de este estudio, por lo que es necesario tomar con cautela toda explicación atribuida a distintos escenarios inflamatorios en este estudio.

5.5 Perspectivas

- Aumentar la población estudiada, con la finalidad de poder caracterizar con mayor confianza el estado de los mecanismos de regulación autonómicos en poblaciones en situación de embarazo y que padezcan diabetes pre gestacional. Población que no se ha encontrado que haya sido estudiada con anterioridad.
- Realización de estudios que permitan determinar el impacto que tiene la edad materna en los parámetros de HRV en población con embarazo y con diagnóstico previo de diabetes mellitus para determinar las alteraciones que ocurren a nivel de SNA producto de los años con los que ha estado la paciente con diabetes, además de determinar cómo dichas alteraciones influyen sobre el embarazo
- Realización de estudios que permitan identificar la presencia de diversos escenarios inflamatorios a través de la actividad del SNA mediante el análisis de los parámetros de HRV en población con embarazo y con diagnóstico previo de diabetes mellitus, esto con la finalidad de conocer como los estados inflamatorios, en estas pacientes, caracterizados por niveles de citoquinas y marcadores de inflamación en sangre, se ven reflejados en los mecanismos de control del SNA.
- Realización de estudios que permitan comparar, desde el punto de la HRV, población con DG con respecto a población con diabetes pregestacional. Esto con la finalidad de comparar los distintos escenarios inflamatorios que ambas enfermedades pudieran generar y determinar en qué grado la respuesta del SNA se asemeja para contrarrestar esta situación.
- Realización de un estudio longitudinal, en el cual se incluya la medición de citoquinas proinflamatorias en una población con diabetes pregestacional desde etapas tempranas de la gestación. Esto con la finalidad de identificar si existen diferencias en la actividad autonómica a lo largo de la gestación que pudieran ser ligadas directamente con escenarios inflamatorios que promuevan o que se encuentren presentes en la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal.

Referencias

- Acevedo, G., Espino, S., Gallardo, G., et ál., 2008. La placenta humana: Revisión. *Perinatol Reprod Hum*, 22(3), pp. 230-245.
- Ahamed, S., Thajudin, A., Jeevamma, J., et ál., 2008. Time and frequency domain analysis of heart rate variability and their correlations in diabetes mellitus. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, Volumen 2.
- Airaksinen, K., Salmela, P., Ikaheimo, M., et ál., 1987. Effect of pregnancy on autonomic nervous function and heart-rate in diabetic and nondiabetic women. *DIABETES CARE*, 10(6), pp. 748-751.
- Al-Hazimi, A., Al-Ama, N., Syiamic, A., et ál., 2002. Time-domain analysis of heart rate variability in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *ANNALS OF SAUDI MEDICINE*, 22(5-6), pp. 400-403.
- Ashkenazy, Y., Havlin, S., Ivanov, P., et ál., 2003. Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series. *PHYSICA A-STATISTICAL MECHANICS AND ITS APPLICATIONS*, Volumen 323, pp. 19-41.
- Barbour, L., McCurdy, C., Hernandez, T., et ál., 2007. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *DIABETES CARE*, 30(2), pp. S112-S119.
- Bauer, A., Kantelhardt, J., Barthel, P., et ál., 2006. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *LANCET*, 367(9523), pp. 1674-1681.
- Baumert, M., Javorka, M., Seeck, A., et ál., 2012. Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. *COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE*, 42(3), pp. 347-352.
- Beckman, J., Creager, M. & Libby, P., 2002. Diabetes and atherosclerosis - Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, 287(19), pp. 2570-2581.
- Bowen, J., Chamley, L., Mitchell, M., et ál., 2002. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: Biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *PLACENTA*, 141(2), pp. 239-256.
- Buchman, T., 2002. The community of the self. *NATURE*, 420(6912), pp. 246-251.
- Camm, A., Malik, M., Bigger, J., et ál., 1996. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *CIRCULATION*, 93(5), pp. 1043-1065.
- Catalano, P., Huston, L., Amini, S., et ál., 1999. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 180(4), pp. 903-914.

- Contreras, G., 2007. *Cinvestav*. [En línea]
Available at: http://www.cinvestav.mx/Portals/0/SiteDocs/Sec_Difusion/RevistaCinvestav/enero-marzo2007/variacion.pdf
[Último acceso: 10 Agosto 2014].
- Correa, A., Gilboa, S., Besser, L., et ál., 2008. Diabetes mellitus and birth defects. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 199(3), p. 237.e1.
- Decharney, A., Nathan, L., Goddwin, M., et ál., 2007. *Diagnóstico y tratamiento ginecoobtétrico*. 9 ed. Distrito Federal - México: Manual Moderno.
- Desoye, G. & Mouzon, S., 2007. The human placenta in gestational diabetes mellitus. *DIABETES CARE* , 30(2), pp. S120-S126.
- Eke, A., Herman, P., Kocsis, L., et ál., 2002. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT* , 23(1), pp. R1-R38.
- Eriksson, U., 2009. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. *SEMINARS IN FETAL & NEONATAL MEDICINE*, 14(2), pp. 85-93.
- Faust, O., Prasad, V., Swapna, G., et ál., 2012. COMPREHENSIVE ANALYSIS OF NORMAL AND DIABETIC HEART RATE SIGNALS: A REVIEW. *JOURNAL OF MECHANICS IN MEDICINE AND BIOLOGY* , 12(5), p. 1240033.
- Garne, E., Loane, M., Dolk, H., et ál., 2012. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *BIRTH DEFECTS RESEARCH PART A-CLINICAL AND MOLECULAR TERATOLOGY*, 94(3), pp. 134-140.
- Gerritsen, J., Dekker, J., TenVoorde, B., et ál., 2000. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *DIABETOLOGIA*, 43(5), pp. 561-579.
- Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., et ál., 2000. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet - Components of a new research resource for complex physiologic signals. *CIRCULATION*, 101(23), pp. E215-E220.
- Goldberger, A., Peng, C. & Lipsitz, L., 2002. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?. *NEUROBIOLOGY OF AGING* , 23(1), pp. 23-26.
- Gomis, P., Caminal, P., Vallverdú, ., et ál., 2006. Análisis Fractal del Control Autonómico del Ritmo Cardíaco durante Oclusión Coronaria. : *Revista iberoamericana de automática e informática industrial*, 3(3), pp. 116-122.
- Handwerger, S. & Freemark, M., 2000. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* , 13(4), pp. 343-356 .

- Hauguel-de M, S. & Guerre-Millo, M., 2006. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *PLACENTA*, 27(8), pp. 794-798.
- Heiskanen, N., Saarelainen, H., Karkkainen, H., et ál., 2010. Gestational diabetic patients with adequate management have normal cardiovascular autonomic regulation during the third trimester of pregnancy and 3 months after delivery. *JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS* , 24(4), pp. 234-241 .
- Hoegh, M., Minium, J., Bernard, S., et ál., 2005. Placental contribution to maternal adiponectin and resistin in late pregnancy. *JOURNAL OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION* , 12(2), pp. 229A-229A.
- Ho, K., Moody, G., Peng, C., et ál., 1997. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *CIRCULATION*, 96(3), pp. 842-848 .
- Homko, C., Sivan, E., Reece, E., et ál., 1999. Fuel metabolism during pregnancy. *SEMINARS IN REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY* , 17(4), pp. 119-125 .
- Huikuri, H., Makikallio, T., Peng, C., et ál., 2000. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed leftventricular function after an acute myocardial infarction. *CIRCULATION* , 101(1), pp. 47-53.
- Huikuri, H., Makikallio, T., Peng, C., et ál., 2000. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed leftventricular function after an acute myocardial infarction. *CIRCULATION*, 101(1), pp. 47-53.
- Huikuri, H., Perkiomaki, J., Maestri, R., et ál., 2009. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES* , 367(1892), pp. 1223-1238.
- International Diabetes Federation, 2005. *Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 6 ed. Bruselas, Belgica: International Diabetes Federation.
- International Diabetes Federation, 2013. *IDF Diabetes Atlas*. 6 ed. Bruselas-Belgica: International Diabetes Federation.
- Jansson, T., Cetin, I., Powell, T., et ál., 2006. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth - A workshop report. *PLACENTA* , 27(A), pp. S109-S113 .
- Karasik, R., Sapir, N., Ashkenazy, Y., et ál., 2002. Correlation differences in heartbeat fluctuations during rest and exercise. *PHYSICAL REVIEW E* , 66(6), p. 062902 .
- Kirwan, J., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., et ál., 2002. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *DIABETES*, 51(7), pp. 2207-2213.
- Kolb, H. & Mandrup-Poulsen, T., 2005. An immune origin of type 2 diabetes?. *DIABETOLOGIA*, 48(6), pp. 1038-1050.

- Kuo, C., Chen, G., Yang, M., et ál., 1997. The effect of position on autonomic nervous activity in late pregnancy. *ANAESTHESIA* , 52(12), pp. 1161-1165.
- Liao, D., Cai, J., Brancati, F. & ál., e., 1995. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus - The ARIC study. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE* , 30(3), pp. 211-221.
- Machado, L., Araujo, E., Barbosa, M., et ál., 2012. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS*, 286(1), pp. 1-13.
- Moertl, M., Lackner, H., Papousek, I., et ál., 2013. Phase Synchronization of Hemodynamic Variables at Rest and after Deep Breathing Measured during the Course of Pregnancy. *PLOS ONE*, 8(4), p. e60675.
- Mouzon, S. & Guerre-Millo, M., 2006. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *PLACENTA*, 27(8), pp. 794-798.
- Nunan, D., Jakovljevic, D., Donovan, G., et ál., 2008. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY* , 103(5), pp. 529-537.
- Ornoy, A., 2011. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *REPRODUCTIVE TOXICOLOGY* , 32(2), pp. 205-212.
- Pena, M., Echeverria, J., Garcia, M., et ál., 2009. Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data. *MEDICAL & BIOLOGICAL ENGINEERING & COMPUTING*, 47(7), pp. 709-717.
- Pena, M., Echeverria, J., Garcia, M., et ál., 2011. Short-term heart rate dynamics of pregnant women. *AUTONOMIC NEUROSCIENCE-BASIC & CLINICAL* , 159(1-2), pp. 117-122.
- Peng, C., Havlin, S., Stanley, H., et ál., 1995. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *CHAOS*, 5(1), pp. 82-87.
- Pettitt, D. & Knowler, W., 1998. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breastfeeding in Pima Indians. *DIABETES CARE*, 21(2), pp. B138-B141.
- Physionet, 2014. *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)*. [En línea] Available at: <http://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node5.html> [Último acceso: 10 10 2014].
- Physionet, 2014. *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)*. [En línea] Available at: <http://www.physionet.org/physiotools/dfa/> [Último acceso: 10 Octubre 2014].
- Physionet, 2014. *Is the Healthy Human Heartbeat Fractal?*. [En línea] Available at: <http://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node8.html#SECTION00031000000000000000> [Último acceso: 10 10 2014].

- Pikkujamsa, S., Makikallio, T., Sourander, L., et ál., 1999. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence - Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *CIRCULATION*, 100(4), pp. 393-399 .
- Poyhonen-Alho, M., Viitasalo, M., Nicholls, M. G., et ál., 2010. Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes. *DIABETIC MEDICINE*, 27(9), pp. 988-994.
- Radaelli, T., Taricco, E., Rossi, G., et ál., 2005. Oxygenation, acid-base balance and glucose levels in fetuses from gestational diabetic pregnancies. *JOURNAL OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION*, 12(2), pp. 221A-221A.
- Radaelli, T., Uvena-Celebrezze, J., Minium, J., et ál., 2006. Maternal interleukin-6: Marker of fetal growth and adiposity. *JOURNAL OF THE SOCIETY FOR GYNECOLOGIC INVESTIGATION*, 13(1), pp. 53-57.
- Radaelli, T., Varastehpour, A., Catalano, P., et ál., 2003. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *DIABETES*, 52(12), pp. 2951-2958.
- Ramsay, J., Ferrell, W., Crawford, L., et ál., 2002. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* , 87(9), pp. 4231-4237 .
- Retnakaran, R., Hanley, A., Raif, N., et ál., 2003. C-reactive protein and gestational diabetes: The central role of maternal obesity. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* , 88(8), pp. 3507-3512 .
- Saermark, K., Moeller, M., Hintze, U., et ál., 2000. Comparison of recent methods of analyzing heart rate variability. *FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY*, 8(4), pp. 315-322 .
- Schmitt, D. & Ivanov, P., 2007. Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY* , 293(5), pp. R1923-R1937.
- Schroeder, E., Chambless, L., Liao, D., et ál., 2005. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability - The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *DIABETES CARE* , 28(3), pp. 668-674.
- Singh, J., Larson, M., O'Donnell, C., et ál., 2000. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* , 86(3), pp. 309-312.
- Taricco, E., Radaelli, T., de Santis, M., et ál., 2003. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *PLACENTA*, 24(4), pp. 343-347 .

Thayer, J., 2009. Vagal tone and the inflammatory reflex. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 76(2), pp. S23-S26.

Thayer, J. & Fischer, J., 2009. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE*, 256(4), pp. 439-447.

Thayer, J., Yamamoto, S. & Brosschot, J., 2010. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 141(2), pp. 122-131.

Thong, T., Li, K., McNames, J., et al., 2003. Accuracy of ultra-short heart rate variability measures. *PROCEEDINGS OF THE 25TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, VOLS 1-4: A NEW BEGINNING FOR HUMAN HEALTH*, Volumen 25, pp. 2424-2427 .

Tracey, K., 2002. The inflammatory reflex. *NATURE*, 420(6917), pp. 853-859.

Tracey, K., 2007. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION*, 117(2), pp. 289-296.

Tulppo, M., Hughson, R., Makikallio, T., et al., 2001. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY*, 280(3), pp. H1081-H1087.

Vikman, S., Makikallio, T., Yli-Mayry, S. & al., e., 1999. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *CIRCULATION*, 100(20), pp. 1079-2084.

Voss, A., Heitmann, A., Schroeder, R., et al., 2012. Short-term heart rate variability-age dependence in healthy subjects. *PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT*, 33(8), pp. 1289-1311.

Voss, A., Malberg, H., Schumann, A., et al., 2000. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. *AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION*, 13(11), pp. 1218-1225.

Weber, C., Thayer, J., Rudat, M., et al., 2010. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY*, 109(2), pp. 201-211.

Weissman, A., Lowenstein, L., Peleg, A., et al., 2006. Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *DIABETES CARE*, 29(3), pp. 571-574.

Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., et al., 2012. Heart Rate Variability Today. *PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES*, 55(3), pp. 321-331.

Yamamoto, Y. & Hughson, R., 1994. On the fractal nature of heart-rate-variability in humans - effects of data length and beta-adrenergic-blockade. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY*, 266(1), pp. R40-R49.

Yeh, R., Shieh, J., Chen, G., et ál., 2009. Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women. *AUTONOMIC NEUROSCIENCE-BASIC & CLINICAL* , 150(1-2), pp. 122-126.