



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00011

Matrícula: 207180081

ESTUDIO DE LA DINAMICA DEL SISTEMA DE CONTROL CARDIOVASCULAR EN LA MUJER DURANTE EL EMBARAZO, POR MEDIO DEL ANALISIS DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA.

En México, D.F., se presentaron a las 11:00 horas del día 11 del mes de mayo del año 2012 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ
- DRA. MARIA DEL CARMEN SANCHEZ PEREZ
- DR. ALEJANDRO MUÑOZ DIOSDADO
- DR. LEONARDO DAGDUG LIMA
- DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA



MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO
ALUMNO

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

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

Aprobar

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

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

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSÉ ANTONIO DE LOS REYES
HEREDIA

PRESIDENTA

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ

VOCAL

DRA. MARIA DEL CARMEN SANCHEZ PEREZ

VOCAL

DR. ALEJANDRO MUÑOZ DIOSDADO

VOCAL

DR. LEONARDO DAGDUG LIMA

SECRETARIO

DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ESTUDIO DE LA DINÁMICA DEL SISTEMA DE CONTROL CARDIOVASCULAR
EN LA MUJER DURANTE EL EMBARAZO, POR MEDIO DEL ANÁLISIS
DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

Tesis que presenta

Miguel Angel Peña Castillo

Para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS (Ingeniería Biomédica)

Asesores:

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Dr. Ramón González Camarena

Sinodales

Dra. Claudia Lerma González
Pérez

Dra. María del Carmen Sánchez

Dr. Leonardo Dagdug Lima

Dr. Alejandro Muñoz Diosdado

Dr. Ramón González Camarena

Mayo del 2012

Resumen

Los efectos inducidos en la mujer por el embarazo sobre la función cardiovascular en estado de reposo están bien identificados e incluyen, entre otros, aumento en la **frecuencia cardiaca (FC)**, el **volumen sanguíneo (VS)** y el **gasto cardíaco (GC)**. Evidencias recientes sugieren que estos cambios son resultado de los efectos producidos por diferentes factores, como la reducción inicial en la resistencia vascular periférica, la activación de los mecanismos de restablecimiento del volumen renal, el incremento de la mediación de estrógenos en la dimensión cardiaca y la contractilidad; así como los cambios que se presentan en la modulación autonómica cardiaca y la función barorrefleja que controlan la **FC** en reposo. No están completamente entendidas la naturaleza exacta y las bases fisiológicas de los cambios en el **sistema de control cardiovascular (SCC)** durante el embarazo, pero es de esperarse que una adecuada adaptación regulatoria sea importante para asegurar que el desarrollo del embarazo no se encuentre comprometido en alguna de sus diferentes etapas. Como el **SCC** juega un papel importante en la adaptación del cuerpo de la mujer al embarazo, una forma de evaluar su comportamiento es identificando los cambios en la dinámica de las **Fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (FFC)** en las diferentes etapas de la gestación. Adicional a la cuantificación de la magnitud de las **FFC**, el presente trabajo incorpora el análisis de la estructura de las irregularidades de las **FFC** a lo largo de diferentes escalas por medio del uso del **exponente de escalamiento de corto plazo (α_1)**, así como el análisis de sus características lineales y no lineales de las **FFC** por medio de los **exponentes de escalamiento de corto plazo de signo $\alpha_{1(\text{sig})}$ y de magnitud $\alpha_{1(\text{mag})}$** respectivamente, que se obtienen a partir del **análisis de las fluctuaciones sin tendencia** (por sus siglas en inglés **DFA**).

Dado el tamaño de la ventana de observación utilizada (10 minutos) en el análisis de las **FFC**, se realizó un estudio del impacto de la longitud del registro en el valor del exponente fractal de corto plazo (α_1). Los resultados del estudio indican que el exponente fractal α_1 determinado por **DFA** en series de tiempo de **FFC** de corta duración puede ser utilizado para determinar la dinámica fractal promedio de un grupo, pero no para estudiar y comparar casos individuales o medidas individuales con el fin de estratificar el riesgo,

debido a la considerable variación estadística que presenta. No obstante esta restricción, este hallazgo inicial es importante, ya que sugiere la viabilidad de la técnica en el caso de querer comparar la dinámica fractal entre diferentes grupos, aun con segmentos de datos menores a 300 intervalos RR.

Así, en la evaluación de la estructura de las irregularidades de las **FFC** a lo largo del embarazo en el estudio que aquí se presenta, utilizando series de tiempo con 600 intervalos RR, se encontró que no existen cambios significativos en el valor del exponente fractal α_1 . Dando evidencia de que la dinámica regulatoria cardíaca a corto plazo de mujeres con embarazos de bajo riesgo no está comprometida durante la gestación. Lo anterior, no obstante los cambios que existen en la frecuencia cardíaca (aumento) y en la magnitud de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (reducción), medida ésta a partir de la raíz cuadrática media de la diferencia entre intervalos consecutivos (RMSSD). Esta circunstancia se observó aun para el final de la gestación en donde se asume normalmente que una compresión aorto-caval causada por el crecimiento del útero puede comprometer la regulación de la circulación.

Además no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el exponente de escalamiento $\alpha_{1(\text{sig})}$ (es decir direccionalidad). Estos resultados particulares indican que se mantiene un fuerte comportamiento anticorrelacionado a lo largo de la gestación, lo que, de acuerdo con estudios previos sugiere que las ramas autonómicas durante el embarazo permanecen antagónicas, es decir mantienen la tendencia a la modulación de la frecuencia cardíaca en direcciones opuestas.

Por lo que se puede considerar que el comportamiento de la dinámica de la frecuencia cardíaca en el corto plazo durante la gestación en mujeres con embarazos de bajo riesgo puede estar asociado más con la visión de cambios fisiológicos favorables, que con alteraciones que comprometan o deterioren la regulación autonómica.

En contraste con el comportamiento de los exponentes α_1 y $\alpha_{1(\text{sig})}$, sí se encontraron cambios significativos en el exponente $\alpha_{1(\text{mag})}$ entre etapas gestacionales, revelando un mayor grado de no linealidad (mayor amplitud del espectro multifractal) en la dinámica de corto plazo de la frecuencia cardíaca en las mujeres embarazadas

aproximadamente después de la semana 23 de la gestación. Estas propiedades no lineales de los intervalos RR parecen estar relacionadas a las redes de lazos de retroalimentación no lineales atribuidos a la regulación cardiaca, indicando así los resultados para $\alpha_{1(\text{mag})}$ que la complejidad de los mecanismos involucrados en la regulación cardiaca en las mujeres embarazadas se incrementa aproximadamente a partir de la mitad del embarazo. Esto debido posiblemente a nuevas influencias de control de corto plazo, o a modificaciones en las interacciones de retroalimentación.

En lo que respecta al efecto de los embarazos previos sobre las variables estudiadas durante la gestación, el comportamiento de los exponentes fractales α_1 , $\alpha_{1\text{sig}}$ y $\alpha_{1\text{mag}}$ entre primigestas y multigestas a lo largo de la gestación fue semejante. Sin embargo, el exponente de escalamiento α_1 tiene diferencias significativas al final del embarazo, teniendo las mujeres con embarazos previos un valor del exponente mayor. Lo que puede indicar el efecto de embarazos previos sobre la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca evidenciado al final del embarazo.

Los resultados obtenidos en esta tesis sugieren la conveniencia de utilizar los parámetros de escalamiento para realizar estudios en mujeres embarazadas con algún tipo de patología relacionada con la respuesta del sistema de control cardiovascular (por ejemplo, la preeclampsia), con el fin de mejorar la predicción temprana del daño. Además del potencial para explorar el comportamiento de los índices fractales en el corto y largo plazo en diferentes situaciones que impactan al sistema cardiovascular de la mujer como pueden ser el trabajo de parto, durante el ciclo menstrual y la etapa menopáusica.

Lista de Figuras y Tablas

Figura 1. Sistema de control cardiovascular.	Pag. 1-4
Figura 2. Porcentaje de cambio en el gasto cardiaco, el volumen latido y la frecuencia cardiaca en el embarazo con respecto al estado preconcepción.	Pag. 2-3
Figura 3. Cambios en la Presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del embarazo y 6 semanas después del parto.	Pag. 2-5
Figura 4. Cambios en la resistencia vascular sistémica, presión arterial media y gasto cardiaco en la mujer durante el embarazo.	Pag. 2-7
Figura 5. Red de vasodilatadores.	Pag. 2-9
Figura 6. Efecto cardiovasculares causados por la inhibición de la síntesis del oxido nítrico en ratas embarazadas.	Pag. 2-10
Figura 7. Los niveles de guanosin monofosfato cíclico en plasma y en orina, como indicadores de los niveles de oxido nítrico en mujeres embarazadas.	Pag. 2-11
Figura 8. Masa de los glóbulos rojos, volumen sanguíneo y volumen plasmático en la mujer durante el embarazo.	Pag. 2-14
Figura 9. Regulación de fluidos en el cuerpo durante el embarazo.	Pag. 2-15
Figura 10. Perfiles de hormonas vasopresoras a través del embarazo humano.	Pag. 2-17
Figura 11. Diagrama esquemático de los factores bioquímicos involucrados en la formación de los péptidos de angiotensina.	Pag. 2-18
Figura 12. Cambios hemodinámicos renales a lo largo de la gestación.	Pag. 2-19
Figura 13. Efecto de la progesterona y el estradiol en el volumen plasmático y en el volumen del fluido extracelular en mujeres no embarazadas.	Pag. 2-23
Figura 14. Efectos del embarazo sobre los volúmenes y las capacidades pulmonares.	Pag. 2-29

Figura 15.	Pag. 2-30
Cambios porcentuales a lo largo de la gestación en el volumen alveolar, volumen minuto, volumen corriente y frecuencia respiratoria.	
Figura 16.	Pag. 2-32
Mecanismos de acción del sistema de control cardiovascular que afectan el desempeño cardiaco.	
Figura 17.	Pag. 2-35
Diagrama de flujo de las influencias de los mecanismos extrínsecos del sistema de control cardiovascular.	
Figura 18.	Pag. 2-74
Ilustración del concepto de auto-afinidad en una serie de tiempo obtenida a partir de las fluctuaciones de los intervalos RR del electrocardiograma.	
Figura 19.	Pag. 2-83
Etapas en el análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA).	
Figura 20.	Pag. 2-90
Análisis multifractal.	
Figura 21.	Pag. 2-94
Análisis DFA de magnitud y signo.	
Figura 22.	Pag. 3-10
Diagrama de cajas que muestra la distribución en semanas de cada grupo de mujeres embarazadas.	
Figura 23.	Pag. 3-12
Sistema de registro.	
Figura 24.	Pag. 4-1
Resultados del DFA [$F(n)$ vs n] para la serie de tiempo completa (46,229 intervalos RR) y segmentos que involucran 50, 100, 200 y 300 intervalos.	
Figura 25.	Pag. 4-3
Gráfica de cajas de α_1 para las 54 series de tiempo.	
Figura 26.	Pag. 4-5
Gráfica de dispersión entre los exponentes fractales α_1 de las series completas y las series de 300 muestras.	
Figura 27.	Pag. 4-6
Gráfica de Bland-Altman de los exponentes fractales α_1 de las series completas y las series de 300 muestras.	
Figura 28.	Pag. 4-8
Gráfica del coeficiente de variación del exponente de escalamiento α_1 con respecto a la longitud de los segmentos.	

Figura 29.	Pag. 4-9
Gráfica de la diferencia entre el exponente de escalamiento $\alpha_T = 1$ de la serie sintética completa ($\alpha_T = 1$) y el obtenido a partir de los 435 secciones consecutivas de esta serie con segmentos de 300 muestras.	
Figura 30.	Pag. 4-11
Gráfica de cajas para SDG, Gesta y Para en cada uno de los grupos de mujeres embarazadas.	
Figura 31.	Pag. 4-11
Gráfica de cajas de edad, talla y peso para los grupos G0 a G4.	
Figura 32.	Pag. 4-12
Gráfica de cajas de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en los grupos G0 a G5.	
Figura 33.	Pag. 4-13
Series de tiempo de los intervalos RR y sus correspondientes valores de RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$ para una mujer de cada uno de los grupos.	
Figura 34.	Pag. 4-15
Diagrama de cajas de los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$ para los grupos G0, G1, G2, G3 y G4.	
Figura 35.	Pag. 4-18
Gráficas de dispersión para los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} en relación con las semanas de gestación (SDG).	
Figura 36.	Pag. 4-20
Gráfica de cajas de mujeres primigestas y multigestas.	
Figura 37.	Pag. 4-21
Gráfica de dispersión y diagrama de cajas entre el exponente de escalamiento α_1 y el número de embarazos y la edad.	
Figura 38.	Pag. 4-22
Gráfica de dispersión de los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} con relación a la presión arterial sistémica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y el peso.	
Figura 39.	Pag. 4-23
Gráficas de dispersión de los exponentes fractales vs semana de gestación (SDG).	

Tabla 1. Cambios hemodinámicos en la mujer antes, durante y después del embarazo.	Pag. 2-2
Tabla 2. Métodos no invasivos de prueba de función autonómica.	Pag. 2-40
Tabla 3. Clasificación de la población de mujeres embarazadas con base en las semanas de gestación.	Pag. 3-10
Tabla 4. Valores obtenidos de α_1 para cada una de las 54 series de tiempo.	Pag. 4-2
Tabla 5. Análisis estadístico de las 54 series de tiempo.	Pag. 4-4
Tabla 6. Resultados para datos sintéticos con un exponente de escalamiento $\alpha_T=1$.	Pag. 4-7
Tabla 7. Resultados para datos sintéticos con $\alpha_T = 0.5, 1$ y 1.5 .	Pag. 4-7
Tabla 8. Características de la población, para cada uno de los grupos de estudio.	Pag. 4-10
Tabla 9. Valores promedio y desviación estándar (DE) en cada uno de los grupos de estudio de las variables RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$.	Pag. 4-14
Tabla 10. Resultados de la prueba estadística T en la comparación entre los cinco grupos G0 a G4 de los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$.	Pag. 4-17
Tabla 11. El coeficiente de correlación de rangos de Spearman (r_s) entre los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$.	Pag. 4-18
Tabla 12. Comparación estadística entre primigestas y multigestas.	Pag. 4-19

Abreviaturas

Ang 1-7	Angiotensina 1-7
Ang II	Angiotensina II
ANOVA	Análisis de varianza
AP-NO	Mujeres con perfusión uterina anormal y desenlace del embarazo normal
AP-PO	Mujeres con perfusión uterina anormal y desenlace del embarazo patológico
ARP	Actividad de la renina en plasma
ASR	Arritmia sinusal respiratoria
AVP	Arginina vasopresina
CIMIGEN	Centro de investigación Materno–Infantil Gen
CON	Mujeres embarazadas con perfusión uterina normal y fin del embarazo normal
CV	Coeficiente de variación
DE	Desviación estándar
DFA	Análisis de fluctuaciones sin tendencia
E₂	Estradiol
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ECGa	Electrocardiograma abdominal
eNOS	Oxido nítrico sintasa endotelial
fBm	Movimiento browniano fraccional
FC	Frecuencia cardiaca
FCVE	Factor de crecimiento vascular endotelial
FFC	Fluctuaciones de la frecuencia cardiaca
fGn	Ruido Gaussiano fraccional estacionario
FPR	Flujo plasmático renal
G0	Grupo control de mujeres no embarazadas
G1	Grupo del primer trimestre de la gestación
G1M	Grupo del primer trimestre de la gestación multigestas
G1P	Grupo del primer trimestre de la gestación primigestas
G2	Grupo de embarazos en el segundo trimestre de la gestación
G2M	Grupo de embarazos en el segundo trimestre de la gestación multigestas

G2P	Grupo de embarazos en el segundo trimestre de la gestación primigestas
G3	Grupo de mujeres del final del segundo trimestre como del inicio del tercer trimestre de la gestación
G3M	Grupo de mujeres del final del segundo trimestre como del inicio del tercer trimestre de la gestación multigestas
G3P	Grupo de mujeres del final del segundo trimestre como del inicio del tercer trimestre de la gestación primigestas
G4	Grupo del final del embarazo
G4M	Grupo del final del embarazo multigestas
G4P	Grupo del final del embarazo primigestas
GC	Gasto cardiaco
Gesta	Número de embarazos
GMPC	Guanosin monofosfato cíclico
GnRHa	Hormona liberadora de gonadotropina
HF	Componentes de frecuencias altas
LF	Componentes de frecuencia baja
nHFP_{R/S}	Porcentajes de cambio de la potencia espectral normalizada de frecuencia alta al pasar de la posición supina a decúbito lateral derecha
nHFP_{R/S}	Porcentajes de cambio de la potencia espectral normalizada de alta frecuencia al pasar de la posición supina a decúbito lateral izquierda
nHFP_S	Potencia espectral de altas frecuencias normalizada en posición supina
NO	Oxido nítrico
NOS	Oxido nítrico sintasa
NSR	Ritmo sinusal normal
OMS	Organización Mundial de Salud
P₄	Progesterona
PAD	Presión arterial diastólica
PADe	Presión de la aurícula derecha
PAM	Presión arterial media
Para	Número de partos o cesáreas
PAS	Presión arterial sistólica
PE	Preeclampsia
PNA	Péptidos natriuréticos auriculares

r	Coeficiente de correlación de Pearson
REM	Sueño con movimiento rápido de los ojos
RFG	Razón de filtración glomerular
r_i	Coeficiente de correlación intraclase
RMSM	Raíz cuadrática media de las diferencias del intervalo RR con respecto al valor medio
RMSSD	Raíz cuadrática media de la diferencia entre intervalos RR consecutivos
RR	Intervalo entre ondas R del ECG
RR_{PROM}	Intervalo RR promedio
r_s	Coeficiente de correlación de rangos de Spearman
RVS	Resistencia vascular sistémica
SBR	Sensibilidad barorefleja
SCC	Sistema de control cardiovascular
SCDNL	Sistema complejo con dinámica no lineal
SDG	Semana de gestación
SDGF	Semanas de gestación al final del embarazo
SNA	Sistema nervioso autónomo
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
UAMI	Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
VI	Ventrículo izquierdo
VL	Volumen latido
VLF	Componentes de frecuencias muy bajas
VPA	Variabilidad de la presión arterial
VS	Volumen sanguíneo
α_1	Exponente de escalamiento de corto plazo
α_{1mag}	Exponente de escalamiento de corto plazo de magnitud
α_{1sign}	Exponente de escalamiento de signo de corto plazo
α_2	Exponente fractal de largo plazo
β	Coeficiente de regresión
ΔHR_{max}	Incremento en la frecuencia cardiaca inicial
$\Delta_{sup/pie}$	Variación entre posición supina y posición de pie

CONTENIDO

Resumen	i
Lista de tablas y figuras	iv
Abreviaturas	viii
Contenido	xi
Capítulo I	Introducción
1.1.- Introducción	1-1
1.2.- Antecedentes	1-3
1.3.- Planteamiento del problema	1-8
1.4.- Hipótesis y Objetivos	1-18
1.5.- Justificación	1-20
Capítulo II	Marco Teórico
2.1.- Cambios hemodinámicos en la mujer durante el embarazo	2-1
2.1.1.- La vasodilatación sistémica en el embarazo	2-6
2.1.2.- El volumen sanguíneo en el embarazo	2-13
2.1.3.- El retorno venoso en el embarazo	2-24
2.1.4.- El sistema respiratorio en el embarazo	2-28
2.2.- El Sistema de control cardiovascular durante el embarazo	2-32
2.2.1.- Mecanismos intrínsecos	2-33
2.2.2.- Mecanismos extrínsecos	2-34

2.3.- Métodos de evaluación clínica del sistema nervioso autónomo	2-38
2.3.1.- Espectro de potencia durante respiración espontánea y controlada	2-41
2.3.2.- Estrés ortostático	2-49
2.3.3.- Maniobra de valsalva	2-55
2.3.4.- Ejercicio estático isométrico	2-57
2.3.5.- Respuesta presora al frío	2-58
2.3.6.- Embarazos de alto riesgo	2-59
2.3.7.- Pruebas durante el ejercicio	2-68
2.4.- Métodos de Análisis No Lineal	2-72
2.4.1.- Auto-afinidad y Escalamiento	2-72
2.4.2.- Métodos de análisis de Series de Tiempo Fractales	2-77
2.4.2.1.- Análisis de rango re-escalado de Hurst	2-77
2.4.2.2.- Análisis por autocorrelación	2-77
2.4.2.3.- Análisis de varianza con ventana escalada	2-80
2.4.2.4.- Análisis de fluctuaciones estándar	2-81
2.4.2.5.- Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)	2-82
2.4.3.- Análisis de series de tiempo multifractales	2-86
2.4.3.1.- Análisis DFA de magnitud y signo	2-92

Capítulo III	Método	
3.1.- Introducción		3-1
3.2.- Metodología para evaluar el comportamiento del DFA en series de tiempo de corta duración		3-1
3.2.1.- Datos analizados en la evaluación del DFA		3-2
3.2.2.- Análisis estadístico en la evaluación del DFA		3-4
3.2.3.- Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)		3-5
3.3.- Metodología empleada en el estudio de la dinámica de las FFC en mujeres embarazadas a lo largo de la gestación.		3-9
3.3.1.- Población de estudio		3-9
3.3.2.- Adquisición de las señales		3-11
3.3.3.- Análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca		3-13
3.3.4.- Análisis estadístico		3-15
Capítulo IV	Resultados	
4.1.- Resultados de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración		4-1
4.2.- Resultados de la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante el embarazo		4-10

Capítulo V	Discusión, conclusiones y perspectivas	
5.1.-	Discusión de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración	5-1
5.2.-	Limitaciones en la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración	5-4
5.3.-	Conclusiones de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración	5-5
5.4.-	Discusión de la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante el embarazo	5-6
5.5.-	Limitaciones en la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración	5-21
5.6.-	Conclusiones de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración	5-22
5.7.-	Perspectivas	5-23
	Referencias	R-1
	Apéndices	
	A. Artículos publicados asociados con la tesis	A-1

Capítulo I

1.1.- Introducción

Los cambios fisiológicos en la mujer durante el embarazo facilitan la adaptación del sistema cardiovascular para ayudar a satisfacer las necesidades de los tejidos de la madre y el feto, como son: el transporte de nutrientes y de los productos de desecho, conducción de hormonas y, en general, mantener un ambiente apropiado en todos los líquidos tisulares para una supervivencia y función óptima de las células. Esto se cumple por el funcionamiento integrado del corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. El resultado final se refleja en el gasto cardíaco, que refleja la suma de los diferentes flujos sanguíneos regionales. En condiciones normales estos flujos se regulan por el sistema de control cardiovascular, que mantiene un flujo sanguíneo acorde a las características de funcionamiento de cada órgano o tejido en particular (Weissgerber y Wolfe, 2006).

El sistema nervioso autónomo, como parte del sistema de control cardiovascular, tiene un papel fundamental en el funcionamiento del sistema cardiovascular para que éste pueda satisfacer las diferentes necesidades, además de que es el principal sistema involucrado en el control cardiovascular de corto plazo. El control por parte del sistema nervioso autónomo puede ser estudiado de manera no invasiva por medio del análisis de las fluctuaciones de los intervalos RR del electrocardiograma (Task Force, 1996; Parati y Cols. 2006).

La mayoría de los cambios hemodinámicos en la mujer se presentan desde el inicio del embarazo, por lo que se podría esperar que la adaptación autonómica se manifieste de manera evidente en el comportamiento de las fluctuaciones RR. De hecho, algunos autores han identificado cambios en las fluctuaciones RR al final del embarazo y las han asociado con la compresión aorto-caval, la cual se considera que aumenta la influencia simpática en la circulación (Kuo y Cols., 2000; Avery y Cols 2001). ¿Cómo se puede identificar dicha adaptación?, básicamente, entre otros métodos, evaluando la magnitud y/o la estructura de las irregularidades de las fluctuaciones RR a lo largo de diferentes escalas por medio del uso de exponentes fractales. Recientemente, Yeh y Cols. (2009),

reportaron que las fluctuaciones RR en la mujer al final del embarazo presentaban una magnitud disminuida y un exponente fractal de corto plazo α_1 elevado con respecto a los valores registrados tres meses después de finalizado el embarazo, periodo en el cual se retornó a los valores que tenían antes al embarazo (Yeh y Cols., 2009).

Los resultados de Yeh y Cols (2009) no indican la etapa de la gestación en donde los cambios dinámicos de las **fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (FFC)** ocurren, por lo que resulta importante identificar la etapa de la gestación en la cual los cambios dinámicos de las fluctuaciones RR se presentan.

En el presente trabajo se analizaron las **FFC** en el corto plazo en las etapas inicial, media y final del embarazo en mujeres con embarazos de bajo riesgo con el fin de identificar los cambios en la dinámica de las **FFC** durante el embarazo.

El tema de investigación propuesto involucra el conocimiento de tres temas importantes: la fisiología cardiovascular durante del embarazo, el control autonómico de la función cardiovascular y el análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca por medio de técnicas de análisis no-lineales como herramienta de evaluación de la actividad del sistema nervioso autónomo. La organización de la presente tesis es la siguiente: en lo que resta del Capítulo I se presentan los antecedentes, el planteamiento del problema, la hipótesis de investigación y el objetivo del trabajo, así como los posibles campos de aplicación del tema. En el Capítulo II se describe el estado del arte sobre las tres áreas que dan sustento al tema de investigación, señalando los antecedentes relevantes de la fisiología cardiovascular durante el embarazo, los estudios sobre los mecanismos de control por parte del sistema nervioso autónomo sobre la función cardiovascular durante el embarazo y finalmente la descripción de los métodos de análisis no lineal para evaluar la actividad autonómica a partir del análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca. En el Capítulo III se describe la metodología utilizada durante la investigación, en el Capítulo IV y V los resultados y su análisis, discusión y conclusiones. Finalmente en el Capítulo V se presentan las perspectivas a futuro del trabajo de investigación.

1.2.- Antecedentes

El sistema cardiovascular de la mujer presenta cambios progresivos durante el embarazo; estos cambios aparecen en el primer trimestre, continúan en el segundo trimestre y en algunas variables fisiológicas alcanzan su valor máximo en la parte final del segundo trimestre e inicio del tercer trimestre (Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Cols., 1993; Rang y Cols., 2008).

Durante el embarazo la **resistencia vascular sistémica (RVS)** disminuye en un 30% y el **gasto cardiaco (GC)** aumenta en un 22% en la semana 8 de gestación, alcanzando su nivel máximo en la parte final del segundo trimestre e inicio del tercer trimestre. El crecimiento en el **GC** es principalmente debido al incremento en el **volumen latido (VL)** y la **frecuencia cardiaca (FC)**. El **volumen sanguíneo (VS)** se eleva principalmente a causa de un ascenso en el volumen plasmático que pasa de 40 a 70 ml/kg. El efecto neto sobre la **presión arterial media (PAM)** es una reducción, presentándose en mayor medida en la presión diastólica que en la sistólica (Clapp y Cols., 1988, Robson y Cols., 1989; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Cols., 1993; Chapman y Cols., 1998; Kametas y Cols., 2001a; Spaanderman y Cols., 2000; Desai y Cols., 2004; Rang y Cols., 2008).

El mantenimiento de la **PAM** adecuada refleja la habilidad del **sistema de control cardiovascular (SCC)** para mantener el flujo y perfusión sanguínea apropiados a los tejidos. En la Figura 1 se muestran tres de los principales factores del sistema de control cardiovascular: 1) el sistema vascular caracterizado por diferentes agentes bioquímicos; 2) el sistema cardiovascular por medio de la capacidad venosa y el volumen sanguíneo y 3) el sistema nervioso autónomo con sus ramas simpática y parasimpática. Como se observa en la figura, en el **SCC** existen interacciones importantes entre los elementos que lo conforman con el fin de mantener la **PAM** adecuada (Moertl y Cols., 2009).

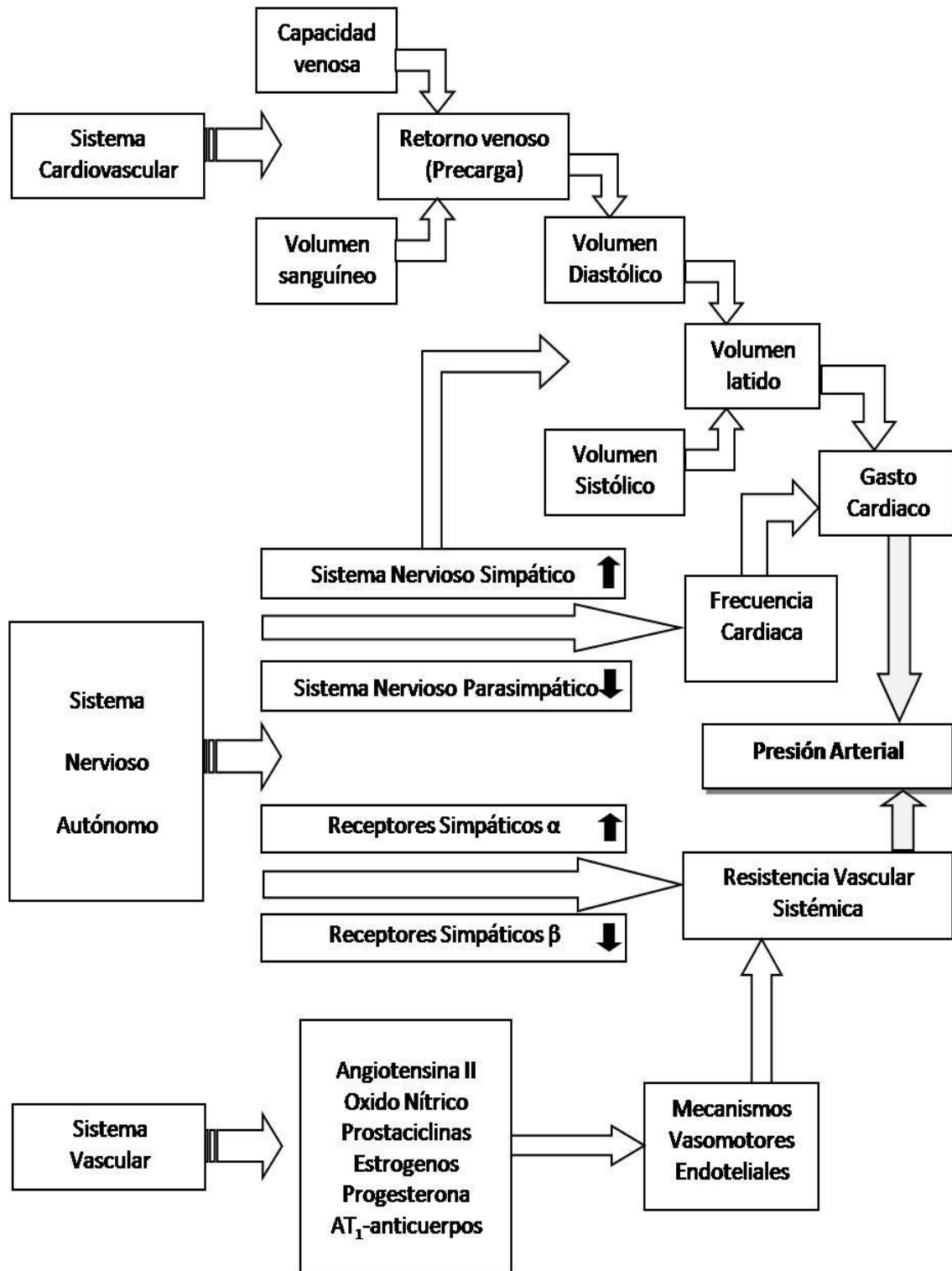


Figura 1. Sistema de control cardiovascular. En la figura se muestran tres de los principales mecanismos para regular la presión arterial: el sistema cardiovascular, el sistema nervioso autónomo y el sistema vascular (Moertl y Cols., 2009).

La naturaleza exacta y las bases fisiológicas de los cambios en el **SCC** durante el embarazo no están completamente entendidas, pero se puede suponer que una adaptación cardiovascular adecuada es importante para asegurar que el desarrollo del embarazo no se encuentre comprometido en alguna de sus diferentes etapas. Se asume que el sistema nervioso autónomo juega un papel fundamental en la adaptación del sistema cardiovascular y es el principal sistema involucrado en el control cardiovascular en el corto plazo (Akselrod y Cols., 1985; Kleiger y Cols., 1987; Huikuri y Cols., 1999; Guyenet, 2006; Blessing, 2004).

Los períodos entre latidos cardiacos consecutivos, reflejados por los intervalos RR del **electrocardiograma (ECG)**, muestran fluctuaciones periódicas e irregularidades. Se ha observado que influencias intrínsecas o extrínsecas modifican el comportamiento de éstas fluctuaciones (Sayers, 73; Akselrod y Cols., 1985; Glass, 2001; Kleiger y Cols., 2005). Su análisis con diferentes técnicas han proporcionado índices que diferentes autores asocian con el control autonómico del corazón (Parati y Cols., 2006).

En diferentes estudios, se han analizado los cambios en las fluctuaciones de los intervalos RR, referidos como la **variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)**, para evaluar la condición autonómica de la mujer embarazada (Ekholm y Erkkola, 1996; Kuo y Cols., 2000; Avery y Cols., 2001; Rang y Cols., 2002; Antonazzo y Cols., 2004; Malberg y Cols., 2007; Moertl y Cols., 2009).

Se ha reportado, en el caso de mujeres embarazadas, que la **VFC** disminuye en amplitud, pero no existe un acuerdo sobre su comportamiento a lo largo del embarazo y su interpretación de acuerdo a la actividad del sistema nervioso autónomo. La causa del desacuerdo puede ser una estratificación inadecuada de las edades gestacionales, el grupo control (antes o después del embarazo), el tipo de estudio (longitudinal o transversal), las características del estudio (día, noche, corto plazo, largo plazo, posición, etc.), la técnica de análisis, por mencionar las más importantes (Kuo y Cols., 2000; Speranza y Cols., 1998).

Al final del embarazo se ha observado, según sugiere el empleo de técnicas

lineales, que la actividad del **sistema nervioso autónomo (SNA)** presenta una actividad vagal disminuida y una modulación simpática mayor. La compresión de la vena cava parece ser el principal factor responsable de estos cambios ya que al realizar los estudios con las mujeres de pie disminuye la compresión y se reduce la actividad simpática, además de que después del parto se retorna a una actividad nerviosa autonómica normal en un periodo aproximado de 3 meses (Kuo y Cols., 2000; Chen y Cols., 1999a; Chen y Cols., 1999b).

Así, durante las etapas tempranas del embarazo, se esperaría que la actividad del **SNA** no tuviera grandes diferencias con respecto a la de las mujeres no embarazadas, ya que la compresión de la vena cava está ausente. Sin embargo, de acuerdo a estudios por medio de la **VFC** se ha encontrado que la actividad del **SNA** en etapas tempranas del embarazo es diferente con respecto a las mujeres no embarazadas (Ekholm y Cols., 1993; Stein y Cols., 1999).

Se han utilizado también técnicas no lineales para evaluar las **FFC**, con el fin de entender el comportamiento conjunto de los mecanismos involucrados en su regulación. Con base en el uso de exponentes fractales se explora entonces la estructura de las irregularidades de las **FFC** a lo largo de diferentes escalas (Goldberger, 1996; Goldberger y Cols., 2000; Togo y Cols., 2001; Goldberger y Cols., 2002; Echeverría y Cols. 2004; Ortiz y Cols., 2006; Goldberger, 2006; Bassingthwaighte y Cols., 1994).

Una de las técnicas no lineales más ampliamente utilizada es el **análisis de fluctuaciones sin tendencia** (por sus siglas en inglés **DFA**), un método fractal que permite la detección de correlaciones de largo plazo en series de tiempo con fluctuaciones inmersas en no estacionariedades (Peng y Cols., 1995a; Peng y Cols., 1995b).

En este sentido y tal como se había mencionado, en el caso de la mujer embarazada, se ha reportado que las **FFC** presentan un incremento en el exponente fractal de corto término (α_1) al final de la gestación comparado con datos coleccionados tres meses después del parto, mostrando además sus resultados el retorno a los valores previos al embarazo (Yeh y Cols., 2009). Los autores asocian el incremento del exponente

α_1 con la reducción en la complejidad de las **FFC**, causada por la compresión aorto-caval que compromete la hemodinámica al final del embarazo.

Los hallazgos antes mencionados mostraron la necesidad de detectar la etapa de la gestación donde éstos cambios dinámicos de las **FFC** ocurren, con el objetivo de explorar con mayor detalle el significado potencial que tales fluctuaciones conllevan en lo que concierne a la regulación cardiovascular durante el embarazo.

El **DFA** fue utilizado originalmente para estudiar correlaciones de largo plazo usando series de tiempo de 24 hrs (Peng y Cols., 1993; Peng y Cols., 1995b; Stanley y Cols., 1999). Un índice de largo plazo bajo estas características de registro tiene limitaciones inherentes en su aplicación bajo diferentes situaciones clínicas, como puede ser el caso de mujeres al final del embarazo en posición supina. Sin embargo, el método también se ha probado en series de tiempo de corta duración, 3 a 15 minutos, mostrando una alta sensibilidad para detectar cambios bajo diferentes condiciones (Tulppo y Cols., 2001b; Hautala y Cols., 2003).

Como parte importante de la investigación que aquí se presenta primero se realiza un estudio para explorar la intercambiabilidad del valor del exponente fractal de corto plazo (α_1) derivado de registros de corta y larga duración en registros reales y sintéticos. Para ello se comparó el exponente α_1 obtenido por medio del análisis de fluctuaciones sin tendencia **DFA** de series de intervalos RR (registrados entre 9:00 am a 18:00 pm) de 54 adultos con ritmo cardiaco normal, con respecto al α_1 estimado de segmentos cortos de estas series que involucraban únicamente 50, 100, 200 y 300 intervalos RR (Peña y Cols., 2009).

Adicionalmente, en la presente investigación se analizaron las **FFC** en el corto plazo en las etapas inicial media y final del embarazo en mujeres con embarazos de bajo riesgo con el fin de identificar los cambios en la dinámica de las **FFC** durante el embarazo (Peña y Cols., 2011).

1.3.- Planteamiento del problema

Con base en lo planteado en la sección anterior, es posible considerar que el estudio del **SCC** en el embarazo se ha enfocado principalmente a analizar de manera aislada los mecanismos que actúan para mantener la **PAM** adecuada durante el embarazo, ya que su incremento compromete la salud de la madre y el feto.

En lo esencial, la revisión se ha enfocado a los mecanismos de control de corto plazo, por medio del análisis de la **VFC**, dirigidos primordialmente a estudiar la actividad simpática y parasimpática a lo largo del embarazo.

Sin embargo, como se ha descrito en la sección anterior, el sistema cardiovascular está formado por diferentes subsistemas altamente especializados que actúan uno con otro para realizar diferentes tareas (por ejemplo, optimizar la circulación arterial y pulmonar) e incluso competir por recursos, como en el caso del embarazo, el mantenimiento de la circulación útero-placentaria que garantice el adecuado desarrollo del feto. Los subsistemas tienen sus propios mecanismos de regulación local (por ejemplo, los mecanismos de regulación del flujo en zonas microvasculares) que interactúan con los comandos centrales, mismos que reflejan la actividad de los osciladores autónomos respiratorios y vasomotores con comandos neurales reflejos que responden a cambios de alguna variable controlada, por ejemplo, la presión arterial (Buchman, 2002) .

Todos estos mecanismos reguladores actúan rítmicamente, producen ajustes permanentes en las variables cardiovasculares, que se hacen visibles en los registros latido a latido. Estas variaciones se conocen como “fluctuaciones cardiovasculares” y ocurren en un amplio rango de frecuencias, incluyendo oscilaciones muy bajas (por ejemplo ritmos ultradianos) y oscilaciones más rápidas que la frecuencia cardíaca.

La magnitud de estas variaciones depende del nivel de participación de las actividades de los osciladores centrales autónomos, de la resonancia de los mecanismos de lazo cerrado, de la ganancia de las relaciones entre variables y de la posibilidad de que

una red de osciladores con actividades no apreciables se incorporen o permanezcan en el mismo estado (Porta y Cols., 2009).

La presencia de múltiples mecanismos regulatorios activos sobre escalas diferentes de tiempo y capaces de variar durante el tiempo sus relaciones con otras variables, genera la dinámica compleja e irregular de las variables cardiovasculares. Esta complejidad también depende de la presencia de mecanismos que favorecen la sincronización entre las actividades de los subsistemas de acuerdo con una razón de acoplamiento $n:m$ (por ejemplo n ciclos de actividad de un subsistema corresponde a m ciclos de otro), lo que provocaría la reducción en la dimensión del sistema cardiovascular y en la cantidad de información que se intercambia entre subsistemas, es decir, sobre su grado de aislamiento (Bernston y Cols., 2008; Porta y Cols., 2009).

Evidencias recientes sugieren que la evaluación de la complejidad de la regulación cardiovascular puede proveer información acerca de los mecanismos regulatorios subyacentes. En particular, se ha encontrado que una modificación de los índices de complejidad en una situación patológica, puede ser resultado del abatimiento en la función de un órgano, una pérdida de interacción entre subsistemas, una acción abrumadora de un subsistema sobre otros y/o un deterioro de los mecanismos regulatorios. (Ivanov y Cols., 2001; Goldberger, 2006; Wessel y Cols., 2007; Huikuri y Cols., 2009; Cerutti y Cols., 2009; Glass, 2009)

Resulta interesante que la complejidad de la regulación cardiovascular se puede evaluar a partir de variables que se usan rutinariamente, como es el caso de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, que además de ser no invasiva, no requieren procedimientos o dispositivos diferentes a los que se utilizan comúnmente.

Las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca parecen representar entonces la integración de un gran número de señales diferentes, derivadas de distintas zonas y que permiten extraer información de la presencia de varios mecanismos que actúan en distintas escalas de tiempo (Goldberger, 1996; Goldberger y Cols., 2002; Goldberger, 2006; Ivanov y Cols. 2001; Ivanov y Cols., 2004, Huikuri y Cols. 2009; Cerutti y Cols., 2009).

En el caso del embarazo, que como se ha expuesto, presenta alteraciones importantes en diferentes variables del sistema cardiovascular a lo largo de la gestación, el **SCC** logra mantener, no obstante, la **PAM** adecuada. Pero cuando la respuesta del mecanismo de control se encuentra alterada, se pueden derivar diversas enfermedades graves inducidas en la mayoría de los casos por el embarazo (Malberg y Cols., 2007).

Las preguntas que se generan con respecto a la dinámica del **SCC** en la mujer durante el embarazo son: ¿La dinámica es afectada por las alteraciones de las variables fisiológicas del sistema cardiovascular (**VS, FC, GC, RVS**) que son controladas por el **SCC** (“cambio en el punto de operación”)? ¿Es la dinámica del **SCC** más compleja para poder contender con los nuevos elementos que se encuentran en el sistema, o se vuelve más simple para no ser vulnerable?. ¿Dicha dinámica se mantiene a lo largo del embarazo o cambia?

Para responder a la primer pregunta ¿Cómo afecta a la dinámica del **SCC** el “cambio en el punto de operación” de las variables (**VS, GC, FC**) que éste controla?, debemos inicialmente contar con las herramientas que nos permitan evaluar la dinámica del **SCC**, para lo cual se decidió considerar al **SCC** como un **sistema complejo con dinámica no lineal (SCDNL)**.

Una de las características de los **SCDNL** es que tiene varios elementos interactuando y es posible que se incorporen otros, por lo que no pueden estudiarse a partir de los componentes individuales, ni tratar al sistema global en una forma modular, ya que los sistemas están caracterizados por un alto grado de conectividad entre los elementos y su comportamiento muestra una marcada variabilidad en el tiempo (Seely y Christou, 2000; Seely y Macklem, 2004; Goldberger, 1996; Goldberger y Cols., 2006).

Se puede presentar el caso en que los sistemas difieren en sus características individuales, pero tienen patrones de comportamiento dinámico semejantes. Un ejemplo de tales patrones de comportamiento en sistemas complejos es la fractalidad. El concepto de fractalidad se encuentra asociado con series de tiempo que presentan

características de auto-afinidad y escalamiento (Bassingthwaighte y Cols., 1994; Goldberger y Cols., 2002).

La serie de tiempo que se va a utilizar en la investigación y que muestra la dinámica fractal del **SCC** son las **FFC**, que presentan fluctuaciones irregulares a través de escalas diferentes de tiempo. Los estudios en registros de largo plazo de las **FFC** han mostrado que tiene un comportamiento en la frecuencia del tipo $1/f$ (Kobayashi y Musha, 1982), asumiendo en el cálculo del espectro en potencia que la señal es estacionaria. Sin embargo, las **FFC** son no estacionarias.

Con el fin de poder realizar el análisis fractal de la series de tiempo no estacionarias, Peng et al. desarrollaron un método de análisis denominado **análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)** (Peng y Cols., 1995a). La ventaja del **DFA** sobre los métodos convencionales (análisis en el dominio de la frecuencia) es que permite la detección de las características intrínsecas de autosimilitud de la serie, eliminando las variaciones que no tienen que ver con la dinámica del sistema.

El valor del **exponente de escalamiento de corto plazo (α_1)** derivado del **DFA** en adultos sanos está alrededor de uno sugiriendo un comportamiento irregular de tipo fractal (Pikkujämsä y Cols., 2001). En adultos mayores existen cambios en las propiedades de correlación de la dinámica de la frecuencia cardiaca (Iyengar y Cols., 1996; Pikkujämsä y Cols., 1999), pero el exponente de escalamiento de corto plazo no se modifica (Schmitt e Ivanov, 2007).

Hay diversos estudios en los que se ha aplicado el análisis de correlaciones por el método **DFA** en pacientes con problemas cardíacos, en donde los mecanismos de control de las **FFC** del **SNA** se encuentran alterados (Peng y Cols., 1993; Peng y Cols., 1995b; Amaral y Cols., 1998; Goldberger y Cols., 2002).

Peng y Cols. (1995b) compararon los valores del exponente fractal obtenido en dos poblaciones, adultos sanos y adultos con problemas cardíacos severos. Para el grupo de adultos sanos el **exponente fractal de largo plazo (α_2)** tuvo un valor de $\alpha_2 = 1 \pm 0.11$,

mientras que para el caso de pacientes con problemas cardiacos se encontró que el exponente fractal $\alpha_2 = 1.24 \pm 0.22$. Los resultados mostraron que para el caso de adultos sanos el comportamiento es del tipo $1/f$ (fractal), con correlaciones persistentes de largo plazo, mientras que los adultos con problemas cardiacos se alejan de este comportamiento (Peng y Cols., 1995b).

En experimentos en sujetos sanos con niveles altos de noradrenalina circulante se encontró que disminuye el exponente de escalamiento de corto plazo (α_1) (Tulppo y Cols., 2001a), en otro estudio en pacientes con falla cardiaca con aumento en la terapia con beta-bloqueadores tuvieron un comportamiento contrario (aumento de α_1) (Lin y Cols., 2001; Ridha y Cols., 2002). En sujetos sanos el bloqueo parasimpático con atropina aumenta los valores del exponente de escalamiento de corto plazo (Tulppo y Cols., 2001a; Perkiömäki y Cols., 2002). La activación concomitante tanto de la vía simpática como la parasimpática resultó en un comportamiento aleatorio de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca reflejado por una disminución en α_1 (Tulppo y Cols., 2005).

En un estudio en adultos mayores la pendiente o exponente de una ley de escalamiento mostró ser un mejor índice de predicción de muerte que otros métodos tradicionales de **FFC** (Huikuri y Cols., 1998). Se han realizado estudios en pacientes que han tenido un infarto al miocardio, encontrando que el exponente de escalamiento de corto plazo (α_1) es un buen índice para la predicción de mortalidad (Mäkikallio y Cols., 1999a; Huikuri y Cols., 2000), y que un α_1 reducido se asocia con una mayor vulnerabilidad a taquicardia ventricular (Mäkikallio y Cols., 1997), fibrilación ventricular (Mäkikallio y Cols., 1999b) y muerte por arritmia cardiaca (Huikuri y Cols., 2000).

El valor pronóstico de α_1 también ha sido confirmado en una población que ha sufrido infartos sin una marcada disfunción ventricular y en una alta proporción de pacientes con medicamentos beta bloqueadores (Tapanainen y Cols., 2002), así como en pacientes que tuvieron un infarto al miocardio y que después tomaban beta-bloqueadores (Jokinen y Cols., 2003).

En el caso del embarazo resulta de interés observar si hay un cambio en la

dinámica regulatoria con respecto a la ausencia de embarazo, debido a los cambios en las variables cardiovasculares (**VS**, **FC**, **GC** y **RVS**), que refleje la adaptación de los mecanismos de control para contender con las nuevas condiciones. En el análisis de la **FFC** en mujeres embarazadas, por medio de los parámetros magnitud (análisis en el tiempo y la frecuencia) se han reportado tanto diferencias como la falta de cambios con respecto a la mujer no embarazada bajo diferentes condiciones (ver sección de análisis de variabilidad en Capítulo II).

Sin embargo, este tipo de análisis no refleja si las interacciones entre los mecanismos de control cardiovascular se vuelven más complejas. Desde el punto de vista de los exponentes fractales, Yeh y Cols. (2009) reportan, como ya se ha mencionado, que al final del embarazo el exponente de escalamiento α_1 tiene un valor mayor con respecto a su valor antes del embarazo y 3 meses después de terminado el embarazo, además el exponente de escalamiento no se correlacionó con la mayoría de las mediciones de **FFC** en el tiempo y la frecuencia. Los autores asociaron el incremento del exponente α_1 con la reducción en la complejidad de las **FFC**, causada por la compresión aorto-caval que compromete la hemodinámica al final del embarazo (Yeh y Cols., 2009).

En el contexto del presente trabajo estos hallazgos mostraron la necesidad de identificar la etapa de la gestación donde podrían ocurrir éstos cambios dinámicos de las **FFC**, con el objetivo de explorar con mayor detalle el significado potencial que tales fluctuaciones conllevan en lo que concierne a la regulación cardiovascular durante el embarazo.

Respecto a la segunda pregunta planteada al inicio de esta sección: ¿Es más compleja la dinámica del **SCC**, para enfrentar las nuevas condiciones en las que se encuentra el sistema o se vuelve más simple para no ser vulnerable?.

Para responder a esta pregunta se parte de la noción de que complejidad en el sistema se refiere a si el tipo de interacciones entre los mecanismos del **SCC** se incrementan o se fortalecen.

Una forma de poder evaluar esta complejidad se encuentra asociada con la idea de que en el embarazo existe la posibilidad de que los mecanismos de control que regulan las **FFC** interactúan como parte de una “cascada” de lazos de retroalimentación no lineales. En los sistemas físicos, tales interacciones se asocian con una dinámica de tipo turbulenta y con sistemas operando lejos del equilibrio (Ivanov y Cols., 2001; Ivanov y Cols., 2004).

Desde esta perspectiva la detección de escalamiento multifractal en la dinámica de la **FFC** nos podría indicar si existe una mayor complejidad en el **SCC** en el embarazo. Además de que se ha señalado que encontrar una dinámica multifractal es una consecuencia intrínseca de la respuesta de los mecanismos de control que se manifiestan en las **FFC** (Carter y Cols., 2003; Amaral y Cols., 2001).

Es importante considerar que con el método **DFA** se tiene únicamente un exponente que caracteriza a la señal. En el caso de multifractalidad, se utilizan una gran cantidad de exponentes, teóricamente infinito, para caracterizar las propiedades de escalamiento. Lo anterior sugiere que diferentes partes de la señal pueden tener distintos conjuntos de exponentes de escalamiento que la caractericen, vinculados a un comportamiento no lineal.

Ashkenazy y Cols. (2001) proponen un método para analizar la no linealidad, asociada a un comportamiento multifractal, en señales con correlaciones de largo plazo. A partir de la señal original se obtiene una señal de “incrementos” de las **FFC**, la cual descompone en dos series, una que denomina de magnitud (valor absoluto) y otra de signo (dirección).

Dichos autores han encontrado que señales con idénticas correlaciones de largo plazo pueden exhibir diferente organización temporal para la magnitud y el signo. La importancia para el presente trabajo es que la serie de magnitud se relaciona con las propiedades no lineales de la serie original, las cuales están vinculadas al ancho del espectro multifractal (Ashkenazi y Cols., 2003a; Ashkenazi y Cols., 2003b). Por otra parte la serie de signo se encuentra vinculada con las propiedades lineales con relación a la

direccionalidad de la serie original (también reflejadas por el exponente convencional de escalamiento α).

Al aplicar la técnica para comparar un grupo de sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva con un grupo de sujetos sanos, encontraron que el **exponente de escalamiento de signo de corto plazo (α_{1sign})** disminuye de manera significativa en pacientes con insuficiencia cardiaca. Esto lo relacionaron con una perturbación del control vagal. Por otra parte el **exponente de escalamiento de corto plazo de magnitud (α_{1mag})** también disminuyó de manera significativa, y lo vincularon con la pérdida de no linealidad que fue relacionada con daño de los mecanismos de retroalimentación de regulación cardiaca neurohormonal (Ashkenazi y Cols., 2003a).

Se ha utilizado dicha técnica para evaluar el ritmo cardiaco de sujetos sanos durante sueño y vigilia, así como en las diferentes etapas del sueño que van desde el sueño ligero, seguido del sueño profundo y por último el **sueño con movimiento rápido de los ojos (REM)**. Las correlaciones de largo plazo en la dinámica cardiaca cambian entre los periodos de vigilia y sueño (Ivanov y Cols., 1999), indicando diferentes regímenes de regulación neuroautonómica intrínseca de la dinámica cardiaca, la cual puede activarse o deprimirse con los ritmos circadianos.

Las diferentes etapas del sueño se relacionan con un tipo específico de correlación en los intervalos cardiacos (Bunde y Cols., 2000), lo que sugiere un cambio en los mecanismos de regulación cardiaca en el proceso del sueño. El exponente de signo de corto plazo (α_{1sign}) exhibe un comportamiento anticorrelacionado que tiene su valor más bajo en sueño profundo, seguido de sueño ligero y el valor más alto en sueño **REM**. Por otra parte, la serie de magnitud, mostró un comportamiento no correlacionado para sueño profundo, y correlaciones de largo plazo para sueño ligero y sueño **REM**, con el mayor exponente α_{1mag} en este último. Además los valores de ambos exponentes (α_{1sign} y α_{1mag}) para sueño **REM** son muy cercanos a los valores de los exponentes en la etapa de vigilia (Ivanov y Cols., 2003).

Schmitt e Ivanov (2009) realizan también un estudio durante las etapas del sueño, en el que compararon los exponentes de escalamiento de sujetos jóvenes con adultos mayores sanos. El patrón de comportamiento de los exponentes de escalamiento es muy similar al encontrado por Ivanov y Cols. (2003), lo que indica que la influencia de la regulación del sueño sobre la actividad cardíaca no cambia con la edad. El exponente de escalamiento de magnitud (α_{1mag}) fue ligeramente menor en las personas mayores.

Sin embargo, sus diferencias entre vigilia/**REM** y sueño ligero/profundo son mayores que las diferencias causadas por la edad. Esto indica que la influencia de la regulación del sueño sobre la no linealidad, medida por el exponente de magnitud (α_{1mag}), es más fuerte que el efecto de la edad en sujetos sanos. El exponente de signo (α_{1sig}), que muestra los cambios más significativos entre etapas, fue más alto para los jóvenes en vigilia, y sueño **REM** y ligero, siendo casi iguales en sueño profundo (Schmitt e Ivanov, 2009; Kantelhard y Cols., 2002).

En el caso del embarazo, no existen hasta la fecha análisis de este tipo, pero dada la existencia de los cambios hemodinámicos que se presentan a lo largo del embarazo (ver sección de antecedentes), resulta importante establecer si existen modificaciones o una condición de multifractalidad (no linealidad) y direccionalidad en el embarazo.

Para la última pregunta, ¿La dinámica del **SCC** se mantiene a lo largo del embarazo o cambia?, en este trabajo se exploró tanto el comportamiento del exponente de escalamiento, como los exponentes de magnitud y signo a lo largo del embarazo.

Como se menciona en la sección de antecedentes, al parecer el **SCC** se “prepara” desde las primeras semanas de la gestación para contender con los cambios que se presentan a lo largo del embarazo. De acuerdo a esto se debería esperar que tanto la dinámica como su complejidad se establecieran tempranamente en el embarazo, conservándose hasta el final. De hecho, es posible considerar que inclusive podrían quedar en esta condición para futuros embarazos.

Es importante nuevamente señalar que el método **DFA** se utilizó originalmente para correlaciones de largo plazo usando series de tiempo de 24 hrs (Peng y Cols., 1993; Peng y Cols., 1995a; Peng y Cols., 1995b; Stanley y Cols., 1999). Se asume entonces que con una cantidad amplia de datos es posible obtener una estimación confiable a partir de las **FFC** (Bassingthwaighte y Raymond, 1995; Eke y Cols., 2002).

Pero un índice de largo plazo bajo estas características de registro tiene limitaciones inherentes en su aplicación bajo diferentes situaciones clínicas (Penzel y Cols., 2003; Ortiz y Cols., 2006; Baumert y Cols., 2007; Huang y Cols., 2008), como puede ser el caso de mujeres al final del embarazo en posición supina. Por lo que también se consideró importante para los propósitos de la investigación evaluar su desempeño en series de tiempo de corta duración.

Un análisis de este tipo permitiría analizar desde un marco de referencia fractal bases de datos de corto plazo ya existentes, así como realizar evaluaciones bajo condiciones no controladas tal como en el caso del ejercicio dinámico (Hautala y Cols., 2003; Platasa y Cols., 2008). No obstante, en los trabajos de análisis fractal revisados que realizan estudios en registros de corta duración de datos de **FFC** no se menciona explícitamente una evaluación estadística sobre una estimación confiable del exponente de escalamiento α_1 (Pikkujämsä y Cols., 2001; Tulppo y Cols., 2001a; Francis y Cols., 2002; Willson y Cols., 2002; Hautala y Cols., 2003; Penzel y Cols., 2003; Tulppo y Cols., 2003; Baumert y Cols., 2007)

Echeverría y Cols. (2006) encontraron que aun con segmentos cortos, que involucraban únicamente 700 intervalos RR, es posible obtener una estimación representativa del exponente de escalamiento α_1 . Sin embargo, resultaba necesario realizar un estudio más profundo sobre tales observaciones, utilizando series de tiempo de diferentes longitudes para determinar la intercambiabilidad del exponente de escalamiento α_1 derivado de series de tiempo de corta y larga duración tanto en registros de datos reales como en registros de datos sintéticos.

1.4.- Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

Los cambios en el sistema cardiovascular en la mujer durante el embarazo normal, de bajo riesgo, generan una dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca con mayor complejidad que permite al sistema de control cardiovascular trabajar sin compromiso a lo largo del embarazo.

Objetivos

Objetivo general

Determinar cualitativa y cuantitativamente el comportamiento y la complejidad del **SCC** de la mujer en el embarazo, por medio del análisis de las **FFC** en magnitud y fractalidad.

Antes de plantear los objetivos particulares, es importante de acuerdo al objetivo general plantearse las preguntas ¿Qué, Cómo y Para qué?, del presente trabajo.

Lo que se evaluará y comparará, es la dinámica del **SCC** en mujeres durante el embarazo. El cómo se hará la evaluación, es por medio del análisis de la **FFC**, en magnitud (con métodos en el dominio del tiempo) para observar el comportamiento del sistema, y por análisis fractal (monofractal y multifractal) para evaluar la estructura y la complejidad del **SCC**. Finalmente ¿Para qué?, con el propósito de conocer si hay una mayor complejidad en la dinámica del **SCC** durante el embarazo y en qué momento de la gestación se presenta. Lo cual puede tener aplicación clínica en el caso de patologías que

en la actualidad se detectan o se identifica su presencia hasta etapas muy avanzadas del embarazo. El estudio tiene dos poblaciones, mujeres con y sin embarazo, con rango de edades semejantes y registros de las **FFC** bajo las mismas condiciones. Para el caso de embarazo consideramos adicionalmente dos subconjuntos: primigesta (primer embarazo) y multigesta (más de un embarazo).

Objetivos particulares:

- i) Evaluar y comparar las **FFC**, por análisis en magnitud y análisis fractal a mujeres con embarazo normal y mujeres sin embarazo.
- ii) Evaluar y comparar las **FFC**, por análisis en magnitud y análisis fractal a mujeres embarazadas en las diferentes etapas de la gestación.
- iii) Evaluar el efecto de la presión arterial, la edad y el peso sobre los índices utilizados en el análisis fractal durante el embarazo.
- iv) Evaluar y comparar las **FFC**, por análisis en magnitud y análisis fractal, en mujeres primigestas y multigestas.
- v) Evaluar el impacto de los valores al inicio de la gestación de los índices utilizados en el análisis fractal con respecto a sus valores al final del embarazo.

1.5.-Justificación

La gestación produce alteraciones importantes en el sistema cardiovascular materno orquestadas por los cambios hormonales. Por ello, la mayoría de los parámetros físicos y de laboratorio pueden ser muy diferentes en el embarazo cuando se comparan con el estado no gestante, y pueden cambiar a medida que avanza la gestación. Estos cambios ponen a prueba el sistema de control cardiovascular, ya que una mala adaptación puede provocar afecciones en la mujer y el feto, que en el peor de los casos les puede ocasionar la muerte. La condición es tan crítica que de acuerdo a cifras de la **Organización Mundial de Salud (OMS)** las afecciones causadas por complicaciones del embarazo son una de las principales causas de muerte entre las mujeres en edad reproductiva (en el año 2005, un estimado de 535 000 muertes maternas ocurrieron en el mundo (The World Health Organization, 2007), además de que más de un cuarta parte del total de la población femenina en países en desarrollo sufren enfermedades y lesiones de corto y largo plazo relacionadas con el embarazo y parto (Koblinsky y Cols., 2000; Koblinsky y Cols., 2009).

Los riesgos a los que están expuestas las mujeres durante el embarazo y el parto se encuentran estrechamente ligados al nivel de desarrollo de los países. Una forma de evaluar dicho riesgo es calculando la relación entre la probabilidad de que una mujer quede embarazada y la probabilidad de muerte a causa del embarazo. La cifra más alarmante es en África Sub-Sahara con riesgo de muerte de 1 en 26 mujeres, en América latina y el Caribe el riesgo es de 1 muerte en 290 mujeres mientras que en países desarrollados es de 1 en 7300. Mostrándonos estas cifras la necesidad de la atención materna preventiva básica en la mayoría de los embarazos (The World Health Organization 2007).

En México la razón de mortalidad materna (número de muertes en mujeres embarazadas por 100 mil nacidos vivos) registrada en el año 2008 fue de 57 casos, mientras que en Canadá fue de 6 casos. Esta disparidad se agrava en las entidades federativas con mayores índices de marginalidad y población indígena, las cuales ocupan

los tres primeros lugares en muerte materna. Se trata de Oaxaca con 100.2, Chiapas con 96.8 y Guerrero con 93.4. En contraste, entidades que presentan mejores condiciones socioeconómicas tienen una razón menor. Tales son los casos de Tlaxcala, Nuevo León y Sonora, con 27.2, 28.8 y 31.5 respectivamente. De las muertes maternas registradas en el año 2005, 25.93% se debieron a hipertensión asociada con el embarazo, 24.48% a hemorragia del embarazo, parto y puerperio y 7.49% a complicaciones por aborto (Secretaría de Salud de México, 2009; Díaz, 2006).

Estos trastornos dan cuenta de serios problemas en la capacidad efectiva de los sistemas de salud para detectar oportunamente y resolver o evitar las urgencias obstétricas. Por ejemplo, en el caso de la hipertensión asociada con el embarazo, el tratamiento oportuno depende, en gran medida, de la identificación de los signos de alarma, los cuales se detectan en los casos más graves cuando la enfermedad ya tiene un grado de desarrollo alto (Faber y Cols., 2004). Una de las herramientas utilizadas en la atención materna es la evaluación de riesgo, que se emplea con el fin de clasificar a las mujeres gestantes en categorías, por lo general de “alto riesgo y bajo riesgo”. Idealmente a las mujeres clasificadas como de “alto riesgo” se les debe prestar atención especial para prevenir o tratar cualquier problema que se presente durante el embarazo. Sin embargo, un análisis de la **OMS** indicó que la evaluación de riesgo no ha sido una herramienta eficaz en la prevención de la mortalidad materna, ya que no es lo suficientemente precisa como para predecir el riesgo individual de cada mujer (Rohde, 1995; Villar y Cols., 2001).

Todo lo anterior nos señala la importancia y conveniencia de conocer más sobre los cambios funcionales que se presentan en la mujer durante el desarrollo del embarazo. En éste trabajo el interés se centra en explorar los cambios en la dinámica del sistema de control cardiovascular en las mujeres embarazadas, relacionados directa o indirectamente con la mayoría de las complicaciones que se presentan durante el embarazo.

Capítulo II

Marco Teórico

2.1.- Cambios hemodinámicos en la mujer durante el embarazo

Los cambios fisiológicos en la mujer durante el embarazo facilitan la adaptación del sistema cardiovascular para ayudar a satisfacer las necesidades de los tejidos de la madre y el feto: el transporte de nutrientes y de los productos de desecho, conducción de hormonas y en general mantener un ambiente apropiado en todos los líquidos tisulares para una supervivencia y función óptima de las células. En condiciones normales estos flujos se regulan por el **sistema de control cardiovascular (SCC)**, que mantiene un flujo sanguíneo acorde a las características de funcionamiento de cada órgano o tejido en particular.

En el embarazo, la mayoría de los cambios inician en el primer trimestre, (Clapp y Cols., 1988; Robson y Cols., 1989; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Cols., 1993; Chapman y Cols., 1998; Kametas y Cols., 2001a; Spaanderman y Cols., 2000; Desai y Cols., 2004; Rang y Cols., 2008), que actúa como un periodo de transición entre el estado no gestante y gestante. En este periodo hay cambios en el sistema cardiovascular, (Katz y Cols., 1978; Hunter y Robson; 1992, Chapman y Cols., 1998; Kametas y Cols., 2001a; Desai y Cols., 2004), renal (Chapman y Cols., 1998; Conrad, 2004; Schrier y Ohara 2010), y respiratorio (Clapp y Cols., 1988; Wise y Cols., 2006; Jensen y Cols., 2007a), que preparan a la madre para enfrentar las demandas relacionadas con el crecimiento fetal (Weissgerber y Wolfe, 2006).

En la Tabla 1 y en la Figura 2 se presentan los cambios hemodinámicos en la mujer antes, durante y después del embarazo. La **resistencia vascular sistémica (RVS)** tiene una caída desde las etapas tempranas de la gestación, disminuye alrededor de un 17% en la semana 6 de gestación, alcanza su nadir aproximadamente entre la semana 12 y 14 de gestación (cae en un 25%), y en la semana 36 tiene una disminución del 20% con respecto a su valor preconcepción (Robson y Cols., 1989, Duvekot y Peeters, 1994, Chapman y Cols., 1998, Spaanderman y Cols., 2000, Rang y Cols., 2008).

Parámetro	Antes del Embarazo	3er trimestre % de Cambio	Parto (contracciones) % de cambio	Después del Parto
Volumen Sanguíneo	4.2 L	↑48% (6.2 L)	no cambia	↓ 0.5- (10-20%)
Volumen de Plasma	2.4 L	↑ 40-50% (3.4-4.6)	no cambia	↓ 10% al día 5
Hemoglobina	120-160 g/L	↓ 9% (110-120 g/L)	no cambia	Sin datos
Hematocrito (En proporción a 1)	0.41	↓ 10-25 % (0.31-0.37)	no cambia	Estable, entonces ↓ 6% al día 5
Presión sanguínea: Sistólica	108 mmHg	↑5-10% (pero baja hasta la semana 24)	aumenta	Retorna al valor prelabor en 24 hrs
Diastólica	67 mmHg	↑ 0-10% (pero baja hasta la semana 24)	aumenta	Retorna al valor prelabor en 24 hrs
Gasto Cardíaco	4.9 L/min	↑ 27-50% (7.3 L/min)	↑11%	Retorna al valor prelabor en 1 hr y al valor pre-embarazo en 14 días
Volumen Latido	65 ml/lat	↑21-30 % (79-85 ml/lat)	↑11 %	Retorna al valor prelabor en 24 hrs y al valor pre-embarazo de 12 semanas a 1 año.
Frecuencia Cardíaca	75 latidos/minuto	↑ 16-29% (87-95 lat/min)	↑0-20 %	Retorna al valor prelabor en 1 hr y al valor pre-embarazo en 12 semanas
Resistencia Vascular Sistémica	800-1200 din.s.cm ⁻⁵	↓0-20% (↓ 34% nadir en las semanas 14-24)	no cambia	Retorna al valor pre-embarazo de 12 semanas a 1 año
Presión Venosa Central	2-6 mmHg	no cambia	No hay datos	No hay datos
Presión en la arteria pulmonar: Sistólica	15-25 (mmHg)	no cambia	No hay datos	Sin cambio
Fin de Diástole "Wedge"	8-12 (mmHg) 6-12 (mmHg)	no cambia no cambia	No hay datos No hay datos	Sin cambio Sin cambio
Resistencia Vascular Pulmonar	220 din s cm ⁻⁵	↓25% (175 din.s.cm ⁻⁵)	No hay datos	No hay datos
Presión oncótica coloidal	20 mmHg	No hay datos	No hay datos	No hay datos

Tabla 1. Cambios hemodinámicos en la mujer antes, durante y después del embarazo (Bridges y Cols., 2003).

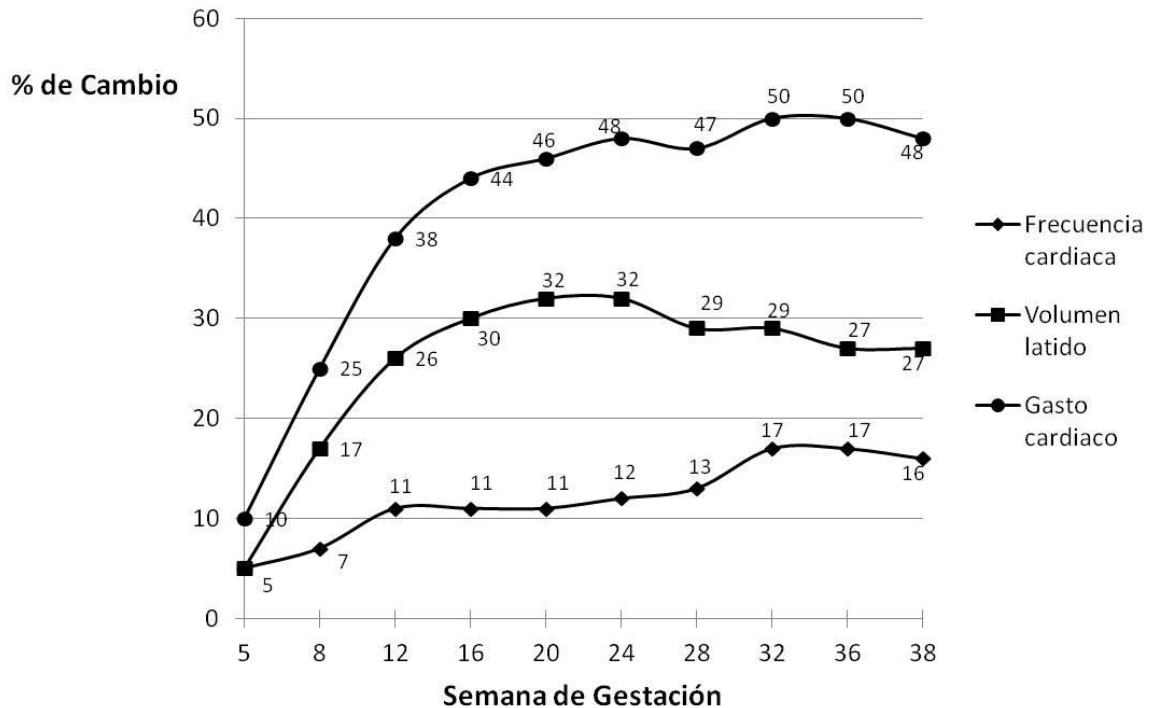


Figura 2. Porcentaje de cambio en el gasto cardiaco, el volumen latido y la frecuencia cardiaca en el embarazo con respecto al estado de preconcepción. Todos los parámetros son medidos en la posición de decúbito lateral izquierdo. (Bridges y cols., 2003)

Así el embarazo se caracteriza como un estado de vasodilatación sistémica. Dado que la **RVS** participa tanto en los cambios moderados de presión sanguínea, como en las variaciones más profundas del gasto cardiaco, se considera como un indicador adecuado de vasodilatación (Moertl y Cols., 2009).

El volumen sanguíneo empieza a incrementarse a partir de la semana 6 de gestación y al final del embarazo ha alcanzado aproximadamente un incremento del 50% con respecto al estado previo al embarazo. La mayoría de los estudios coinciden en que el aumento es progresivo hasta el final del embarazo. La masa de los glóbulos rojos crece alrededor de un 20% con respecto a sus valores previos al embarazo, el volumen del plasma aumenta aun más llegando a un 10% por encima de su valor preconcepción en la semana 7 de gestación, y alcanza su meseta en la semana 32 de gestación. El hematocrito disminuye su valor de 0.41 a un mínimo entre 0.31 y 0.37 al final del embarazo, y la hemoglobina disminuye alrededor de un 9%. Esta reducción depende si la mujer recibe

suplemento de hierro (Pirani y Cols., 1973; Chapman y Cols.; 1998, Bridges y Cols., 2003; Silversides y Colman, 2007; Carlin y Alfiveric, 2008).

El volumen latido aumenta a partir de la semana 8 de gestación y alcanza una meseta entre las semanas 16 a 20 de la gestación (32% mayor que los valores preconcepción), alrededor de la semana 28 de gestación empieza a disminuir llegando a valores 21% mayores que los valores preconcepción (Clapp y Cols., 1988; Robson y Cols., 1989; Hunter y Robson, 92; Duvekot y Peeters, 1994; Mabie y Cols., 1994; Carlin y Alfiveric, 2008; Silversides y Colman, 2007).

La frecuencia cardiaca aumenta aproximadamente en un valor de 8 latidos/minuto desde las primeras semanas de la gestación (semana 4 de gestación) y llega a alcanzar al final del embarazo incrementos del 20% al 30% (15 a 20 latidos/minuto) con respecto a sus valores preconcepción (Clapp 1985; Robson y Cols., 1989; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Peeters, 1994, Silversides y Colman, 2007).

El gasto cardiaco, que es el producto del volumen latido y la frecuencia cardiaca, se eleva de manera significativa a partir de la semana 6 de la gestación (17% por arriba del valor de la preconcepción) y alcanza una meseta en el segundo trimestre (30 a 50% con respecto a sus valores preconcepción). Durante el tercer trimestre los cambios en el gasto cardiaco son muy variables: disminuciones, sin cambio, o incrementos. La causa puede ser la técnica utilizada para realizar la medición y la posición del cuerpo al momento del registro. Lo indicado es realizar la medición en posición decúbito lateral izquierdo a causa de que el gasto cardiaco disminuye en posición supina o de pie (Clapp y Cols., 1988; Robson y Cols., 1989; Clark y Cols., 1989; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Peeters, 1994; Carlin y Alfiveric, 2008, Rang y Cols., 2008).

La presión sanguínea materna cambia con la edad gestacional, dependiendo de la técnica de medida y la posición materna. Como se muestra en la Figura 3, la presión sanguínea disminuye desde las etapas tempranas del embarazo (semana 8 en un 10%), alcanzando un mínimo a la mitad del embarazo (alrededor de la semana 20 de gestación), permanece baja hasta alrededor de la semana 32 y retorna a sus niveles normales a

término (Moutquin y Cols., 1985; Robson y Cols., 1989; Macgillivray y Thomas 1991; Bridges y Cols., 2003; Rang y Cols., 2008). La presión sistólica casi no cambia durante el primer trimestre, posteriormente empieza a disminuir y alcanza su valor mínimo en la semana 32. Por otra parte la presión diastólica disminuye de forma marcada desde el inicio del embarazo y se estabiliza hasta la semana 16, hacia la mitad del embarazo, elevándose después hasta término y acercándose a los niveles de la mujer no gestante (Ramsay y Cols., 2002). Por ello, existe un aumento de la presión del pulso en la mayor parte del embarazo, sugiriendo que el decremento en el tono vascular puede directamente provocar estas alteraciones.

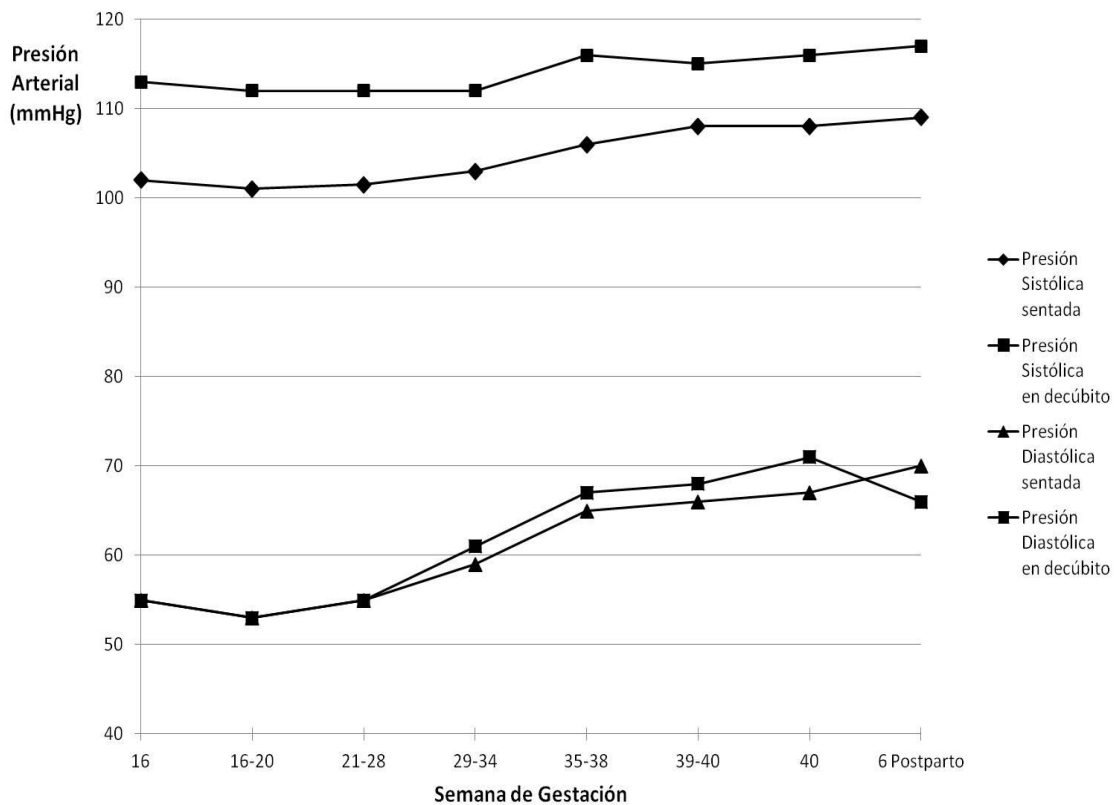


Figura 3. Cambios en la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del embarazo y 6 semanas después del parto. El estudio es longitudinal y realizado en 226 mujeres primigestas. La presión arterial sistólica y diastólica se midió en la posición sentada y en la posición de decúbito izquierdo. En la parte superior de la figura los valores de la presión sistólica para ambas posiciones y en la parte inferior los datos de presión diastólica (Ramsay y Cols., 2002).

2.1.1.- La vasodilatación sistémica en el embarazo.

En humanos, el embarazo normal está caracterizado por un aumento en el gasto cardiaco acompañado de la reducción en la presión arterial media y una disminución en la resistencia vascular sistémica como se muestra en la Figura 4 (Atkins y Cols., 1981; Hunter y Robson 1992; Chapman y Cols., 1998; Rang y Cols., 2008). Se ha propuesto que los cambios hemodinámicos que se manifiestan se deben principalmente a la vasodilatación sistémica similar a la que se presenta en un estado de retención de sodio y agua (Schrier y Cols., 2001; Dørup y Cols., 1999). También se ha encontrado que los cambios en la resistencia sistémica ocurren tempranamente en el primer trimestre de la gestación, particularmente en la tercera semana después de la concepción, como una continuación de las condiciones presentes en la fase lútea del ciclo menstrual (Robson y Cols., 1989, Chapman y Cols., 1997, Rang y Cols., 2008).

Conrad (2004) y McGuane y Cols. (2009) mencionan que la vasodilatación en órganos no reproductores es de las primeras adaptaciones fisiológicas de la mujer durante el embarazo; en específico, la disminución en la resistencia vascular renal tiene una fuerte contribución en el descenso de la resistencia vascular sistémica, lo que provoca un aumento en el flujo plasmático renal y en la filtración glomerular (Chapman y Cols., 1998). Weiner y Cols. (1991, 1994) señalan que el efecto vasodilatador se presenta en mayor medida en las arterias uterinas seguido de las arterias mesentéricas y las arterias renales. Bird y Cols. (2003) observaron que la reducción de la resistencia vascular uterina excede a la caída en la resistencia vascular sistémica y que los lechos vasculares uterinos son menos reactivos a los efectos vasoconstrictores de angiotensina II, adrenalina y noradrenalina con respecto a la vasculatura sistémica. Dorup y Cols. (1999) y Faber y Cols. (2004) encontraron que la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial tiene un aumento significativo al final del embarazo con respecto a mujeres no embarazadas. Savvidou y Cols. (2003) hallaron que en mujeres que presentan preeclampsia la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial se encuentra disminuida, sin dilucidar si se trata de una causa o es una consecuencia de la preeclampsia.

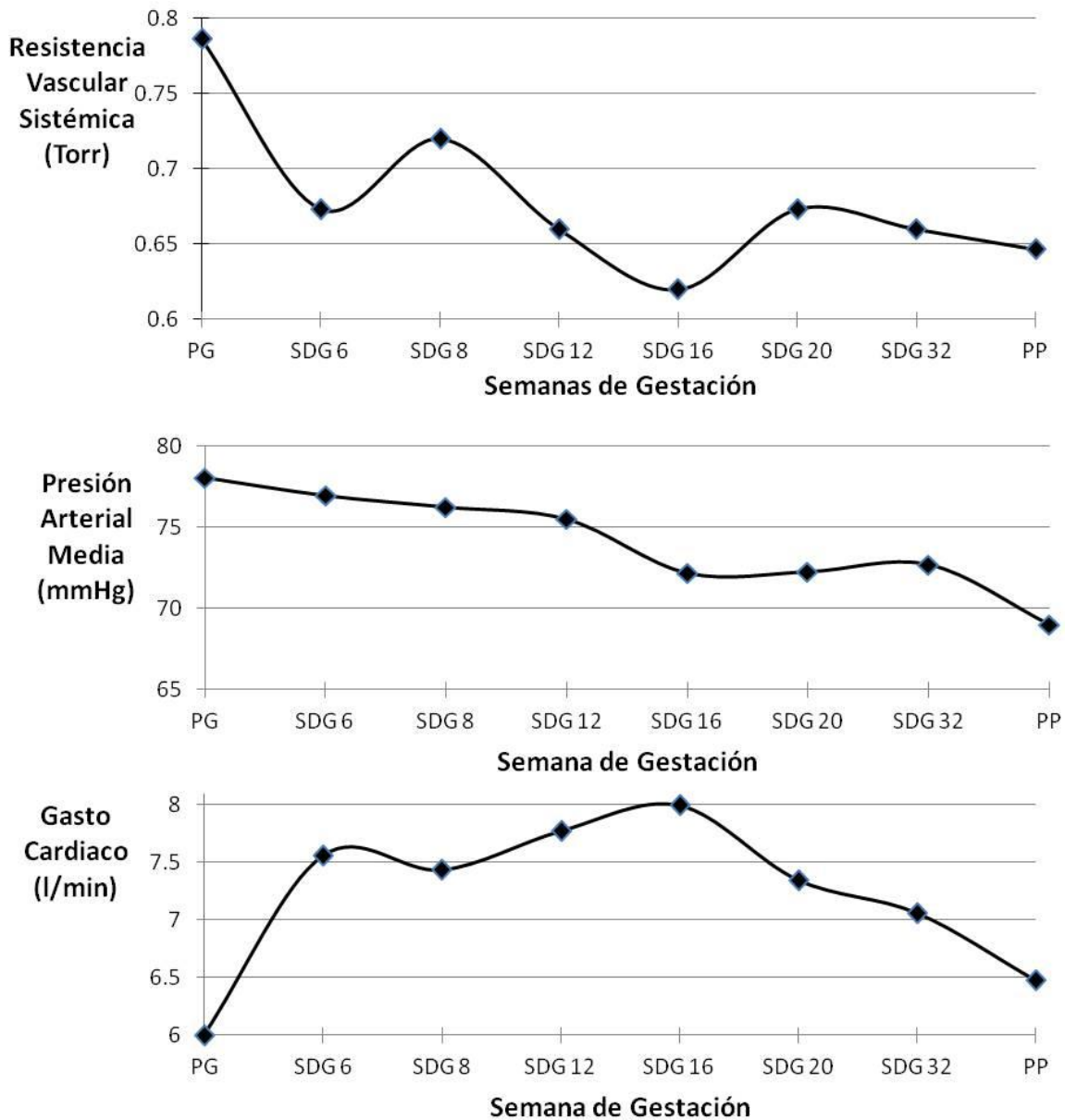


Figura 4. Cambios en la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media y el gasto cardíaco en la mujer durante el embarazo. Las mediciones se realizaron antes del embarazo (PG); en las semanas de la gestación (SDG) 6, 8, 12, 16, 20 y 32 de la gestación y 15 semanas después del parto (PP) (Rang y Cols., 2008).

Valdes y Cols. (2009) proponen que durante el embarazo normal una red organizada, compuesta de varios sistemas vasodilatadores, participa en las adaptaciones hemodinámicas sistémicas y locales durante el embarazo. El papel funcional de la red soporta los incrementos en los niveles presentes en la circulación y en la orina, de los siguientes cinco sistemas/factores vasodilatadores: óxido nítrico, prostaciclina, calicreína,

angiotensina (1-7) y el **factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE)**. En la Figura 5 se muestra la acción de cada uno, así como sus interacciones complejas. Dos de los factores sobre los cuales se refleja el efecto de los otros son el de **óxido nítrico** (por sus siglas en inglés **NO**) y la **prostaciclina (PGI₂)**, razón por la cual son de los recientemente más estudiados (Anumba y Cols., 1999; Cadnapaphornchai y Cols., 2001; Bird y Cols., 2003; McGuane y Cols., 2009; Valdes y Cols., 2009; Duckles y Miller, 2010).

El óxido nítrico es derivado de la L-arginina, por la acción de la enzima **óxido nítrico sintasa, (NOS)**, la cual existe en tres formas: la constitutiva, con formas dependientes del calcio, que se encuentra en células **endoteliales, (eNOS)**, y neurales, (bNOS); y otra inducible, (iNOS), independiente del calcio, cuyas formas se encuentra en macrófagos, neutrófilos y otros tipos de células, incluyendo las células del músculo liso vascular. Mientras por la acción de las **NOS** constitutivas se libera **NO** en respuesta a una serie de estímulos, tales como acetilcolina, bradiquinina, las endotelinas y un esfuerzo cortante (“shear stress”), la activación de la enzima inducible (iNOS) se produce por factores como lipopolisacáridos e interferón gamma que resulta en una marcada amplificación de la actividad de **NO**. La producción de **NO** por la acción de **NOS** puede ser inhibida por otros derivados de la L-arginina (por ejemplo la **L-Ng- nitroarginina metilester: L-Name**).

Cadnapaphornchai y Cols. (2001) investigaron el papel del **NO** en la resistencia vascular en ratas sin embarazo, ratas con embarazos normales y ratas embarazadas con dosis de **L-Name**. Los autores encontraron que las ratas embarazadas presentaron una resistencia vascular sistémica significativamente menor con respecto a los otros dos grupos, los resultados del estudio se muestran en la Figura 6. El óxido nítrico tiene una vida media corta y se oxida en nitrito (NO₂⁻) y nitrato (NO₃⁻). La medición de estos productos de la oxidación fue utilizada por Conrad y cols. (1993) en un estudio realizado en ratas antes y después del embarazo, encontrado que la concentración en orina de los nitratos se incrementa significativamente durante el embarazo.

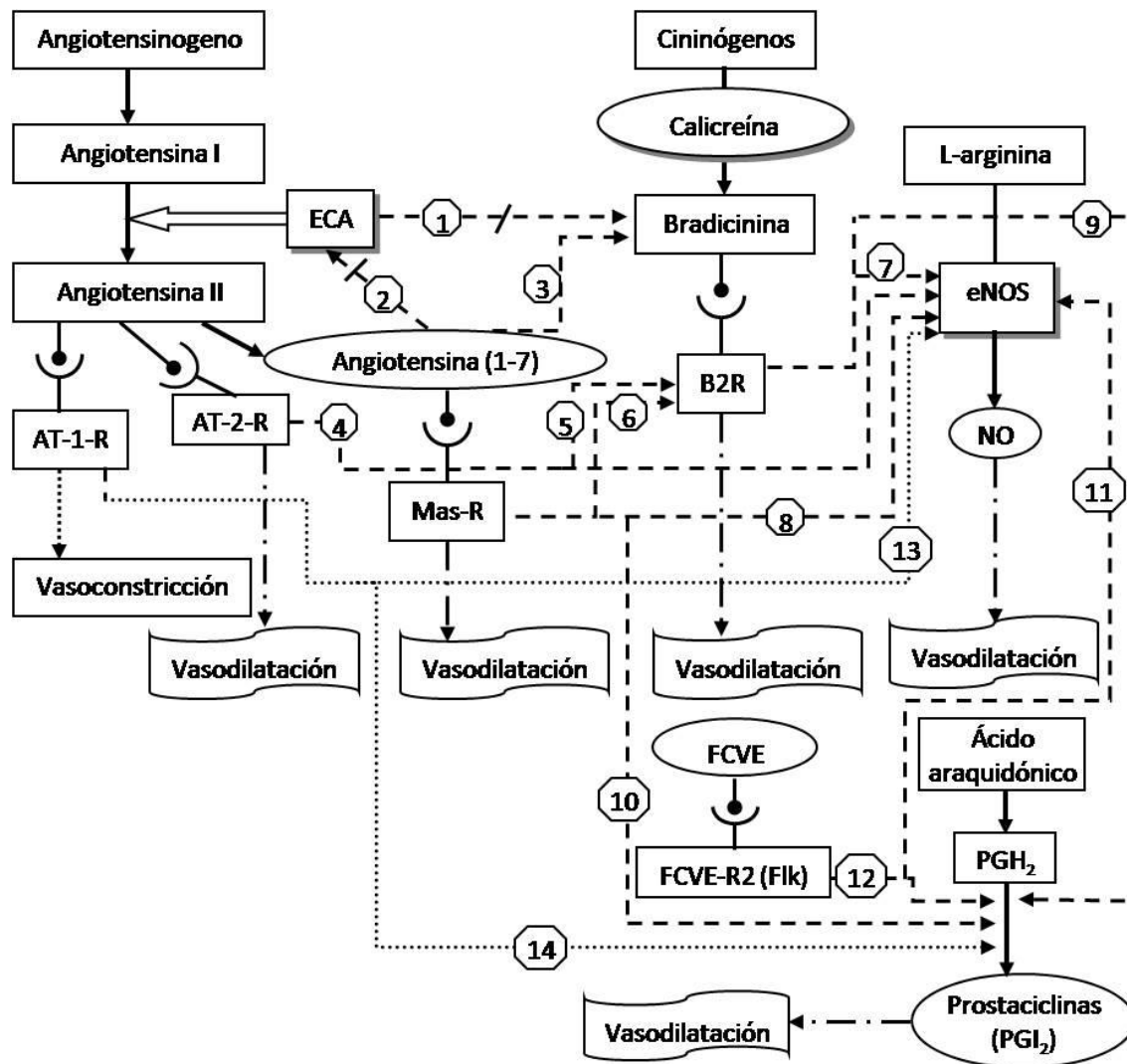


Figura 5. Red de vasodilatadores. La red está integrada por cinco sistemas/factores: óxido nítrico, prostaciclina, calicreína, angiotensina (1-7) y el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), indicando sus interacciones complejas. La mayoría de los caminos son para estimular, **(1)** El convertidor de angiotensina (**ECA**) degrada bradicinina en péptidos inactivos y disminuye su efecto vasodilatador. Así cuando **(2)** Ang (1-7) compite con Ang I por **ECA** este indirectamente potencializa la bradicinina. **(3)** Ang (1-7) también impulsa la actividad de la bradicinina. **(4)** El receptor AT-2-R es estimulado por la **Ang II** que activa eNOS, y a **(5)** B2R. **(6)** El receptor Mas-R es activado por Ang (1-7) y estimula B2R y que unido con la bradicinina activa eNOS. **(9,10)** La activación de los receptores B2R y Mas-R estimula la síntesis de prostaciclina. **(11,12)** El receptor FCVE-R2 estimula eNOS y la producción de prostaciclina. Finalmente, el vasoconstrictor AT-1-R ejerce en la gestación un efecto vasodilatador paradójico **(13,14)** al estimular la síntesis de NO y prostaciclina. En la figura los factores de estimulación son los ovoides; los caminos de estimulación se indican por medio de las flechas con línea punteada. Los de inhibición las flechas con línea punteada interrumpidas por una diagonal y los caminos exclusivos durante la gestación con línea fina punteada (Valdes y Cols., 2009).

A nivel celular el receptor natural de **NO** es la Guanilato Ciclasa soluble (GCs). Su unión aumenta la conversión de Guanosín trifosfato (GTP) en **Guanosin monofosfato cíclico (GMPc)**, lo que conduce, al cerrarse sus canales, a la reducción del Ca^{2+} intracelular como consecuencia a la relajación vascular. La cuantificación de las concentraciones de **GMPc**, por lo tanto, proporciona otra forma, aunque no específica, de medir la actividad de **NO**. Chapman y Cols., (1998) al evaluar el **NO** encontraron una disminución significativa en los niveles plasmáticos de **GMPc** y un incremento significativo en la concentración en orina de **GMPc** a lo largo del embarazo, empezando desde la semana 6, con respecto a mujeres no embarazadas, Figura 7.

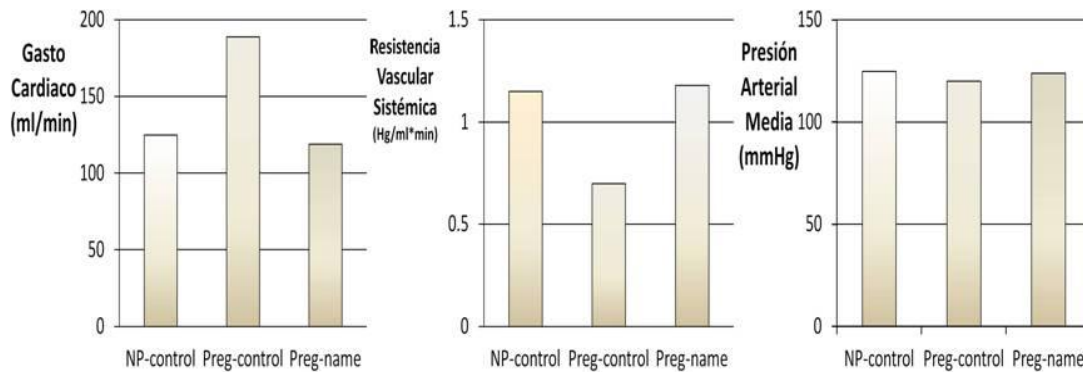


Figura 6. Efectos cardiovasculares causados por la inhibición de la síntesis del óxido nítrico en ratas embarazadas. La inhibición de la síntesis del óxido nítrico en ratas embarazadas (grupo Preg-name) provoca que el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica regresen a sus valores de no embarazo (grupo NP-control). Los valores de presión arterial media son similares entre las ratas sin embarazo (NP-control), embarazadas (Preg-control), y embarazadas con L-name (Preg-name) (Cadenapaphornchai y Cols., 2001).

El aumento en la eliminación de **GMPc** en el contexto de la disminución de los niveles plasmáticos de **GMPc**, indican un acrecentamiento en la producción de **GMPc** nefrogénico. La mayoría de los estudios en ratas embarazadas han demostrado un ascenso en **GMPc** tanto en plasma como en orina (Conrad y Cols., 1993). Sin embargo, en estudios realizados en humanos, no se ha encontrado una elevación consistente de **GMPc** en plasma mientras que sí se presenta invariablemente un crecimiento de la excreción urinaria de **GMPc** (Sladek y Cols., 1997).

Los estrógenos y la progesterona regulan la síntesis de óxido nítrico, por lo tanto, un aumento significativo en la concentración de estradiol y progesterona en la circulación durante las etapas tempranas del embarazo puede estimular el acrecentamiento de la síntesis de óxido nítrico (Weiner y Cols., 1994; Norman y Cameron 1996; Rupnow y Cols., 2001; Bird y Cols., 2003; Chang y Zhang, 2008; Duckles y Miller, 2010).

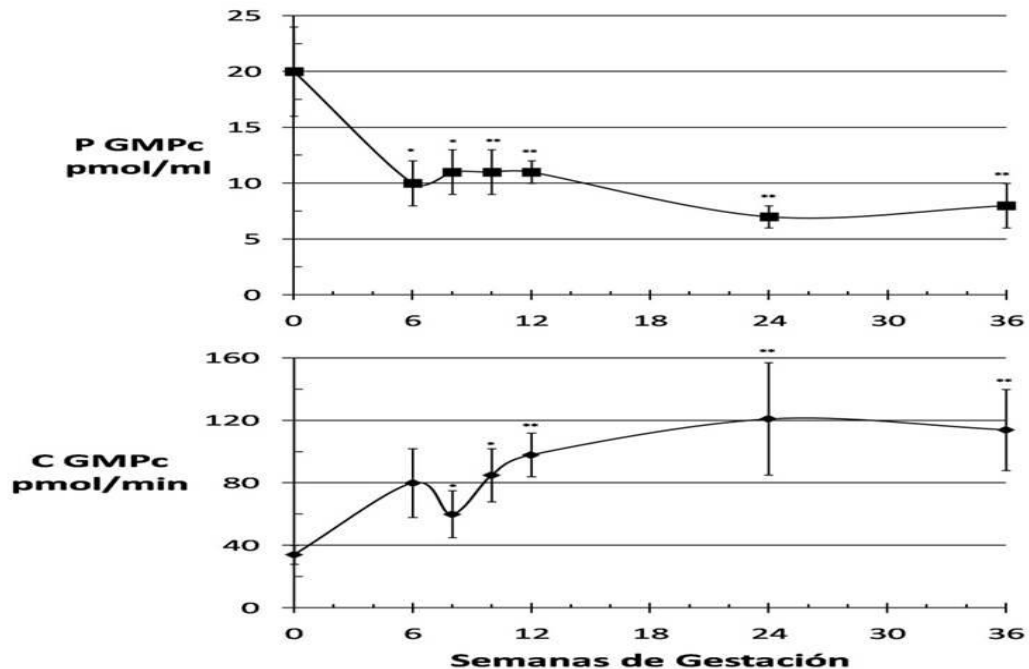


Figura 7. Los niveles de guanosin monofosfato cíclico en plasma (P GMPc) y en orina (C GMPc), como indicadores de los niveles de óxido nítrico en mujeres embarazadas. Estudio realizado en diez mujeres en la fase media folicular del ciclo menstrual (0) y en las semanas 6, 8, 12, 14 y 36 de la gestación. Los niveles de GMPc encontrados en plasma (P GMPc) disminuyen significativamente a partir de la semana 6 de gestación y los niveles en orina (C GMPc) aumentan significativamente en la semana 8 de gestación, * P<0.05, **P<0.001 (Chapman y Cols, 1998).

Durante los primeros tres meses de embarazo, el cuerpo lúteo se mantiene por la acción de la hormona gonadotropina coriónica humana (**hGC**), secretada por la porción coriónica de la placenta y que ejerce efectos muy similares a la hormona luteinizante (Sherwin y Cols., 2007). Bajo la influencia de **hGC**, el cuerpo lúteo continúa secretando grandes cantidades de estrógenos y progesterona. La secreción de **hGC** empieza con la implantación, cuando las células trofoblásticas empiezan a infiltrar el tejido endometrial, y

aumenta en los siguientes dos meses conforme la placenta crece. Al final de este periodo la secreción de **hGC** cae dramáticamente, y el cuerpo lúteo empieza a degenerar. Sin embargo, los niveles de estrógenos y progesterona permanecen altos y continúan en ascenso hasta el parto debido a que la placenta empieza a secretar estas hormonas conforme el cuerpo lúteo degenera (Niswender y Cols., 2000; Srisuparp y Cols., 2001).

Lo anterior denota que el establecimiento de la unidad materno-fetal-placentaria completa y la creación de un nuevo circuito vascular uteroplacentario no son necesarios para el inicio de los cambios hemodinámicos que ocurren en el embarazo. El desarrollo de la placentación inicia entre las semanas 6 y 8 de gestación, y usualmente se completa en la semana 12 después de que los cambios hemodinámicos sistémicos y renales se han presentado (Chapman y Cols., 1998).

Además de los estrógenos y la progesterona existen otros elementos que participan en el aumento de la concentración de óxido nítrico en la circulación. Por ejemplo, a través de la activación física de las células endoteliales por estímulos como el provocado por la ascenso en el flujo pulsátil y el esfuerzo cortante (“shear stress”), lo cual da como resultado un aumento en las dimensiones de los vasos sanguíneos y por ende la disminución de su resistencia (Dorup y Cols., 1999; Anumba y Cols., 1999).

La adaptación vascular inducida por el embarazo varía entre los lechos vasculares. Bernstein y Cols. (2002) encontraron en mujeres embarazadas que el flujo en las arterias uterinas se incrementa significativamente desde el día 10 del ciclo menstrual hasta la semana 12 de gestación con respecto al flujo de la arteria radial de las extremidades superiores, donde no existen cambios durante las mismas semanas. Tamura y Cols. (2008) hallaron una disminución significativa en el índice de resistencia uterina radial después de la semana 5 de gestación, lo que puede reflejar un remodelamiento vascular en la interfaz placentaria; mientras que en la arteria uterina se detectó un descenso significativo en su índice de resistencia hasta la semana 10, probablemente asociado a los cambios en el flujo sanguíneo uterino relacionados con el crecimiento uterino.

2.1.2.- El volumen sanguíneo en el embarazo

Tal como se ha mencionado, la reducción en la resistencia vascular sistémica contribuye a un aumento en el gasto cardiaco. Sin embargo, existe una ligera reducción en la presión arterial media, que se observa de manera evidente tan temprano como la semana 6 de la gestación (Figura 4) (Clapp y Cols., 1988; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Cols., 1993; Chapman y Cols., 1998; Spaanderman y Cols., 2000; Rang y Cols., 2008). Estos cambios, entre otros, activan los mecanismos de restauración del volumen, contribuyendo a un ascenso del 14% en el volumen plasmático en la semana 12 de gestación y de 40% a 50% al término (Pritchard, 1965, Pirani y Cols., 1973; Pivarnik y Cols., 1994; Chapman y Cols., 1998). A pesar del aumento gradual en la producción de glóbulos rojos, el crecimiento desproporcionado en el volumen plasmático resulta en la reducción del hematocrito y la concentración de hemoglobina (Longo, 1983, Pivarnik y Cols., 1994).

La expansión del volumen sanguíneo ocurre prematuramente en la semana 4 de gestación y al final del embarazo ha rebasado aproximadamente en un 50% el valor encontrado antes de la gestación (Atkins y Cols., 1981, Hunter y Robson, 1992, Chapman y Cols., 1998; Rang y Cols., 2008). En la Figura 8 se muestran los cambios a lo largo de la gestación de la masa de los glóbulos rojos, el volumen sanguíneo y el volumen plasmático. Schrier (1990) sugiere que el embarazo es un estado de “llenado insuficiente”, con base en estudios de regulación de los volúmenes de fluidos en el cuerpo, señalando que la regulación primaria de sodio y agua no es sobre el volumen sanguíneo total sino más bien sobre la porción de sangre que transita en la circulación arterial, la cual se estima que es únicamente un 15% del volumen de sangre total circulante, con el 85% restante que se desplaza en la circulación venosa (Schrier, 1990; Schrier y Niederberger, 1994).

El “llenado insuficiente” que provoca la vasodilatación arterial sistémica, causa la inhibición tónica de los baroreceptores arteriales del sistema nervioso central vía los nervios vago y glossofaríngeo y activa el eje neurohumoral, incluyendo la actividad simpática, el **sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)** (Wilson y Cols., 1980; Sealey y Cols., 1994), y la estimulación no osmótica de **arginina vasopresina (AVP)**, lo cual

guía a la retención renal de agua y sodio, como se muestra en la Figura 9. Así la expansión del volumen sanguíneo resultante ocurre preferentemente sobre la cara venosa de la circulación, mientras el “llenado insuficiente” arterial se ve atenuado por el incremento compensatorio en el gasto cardiaco.

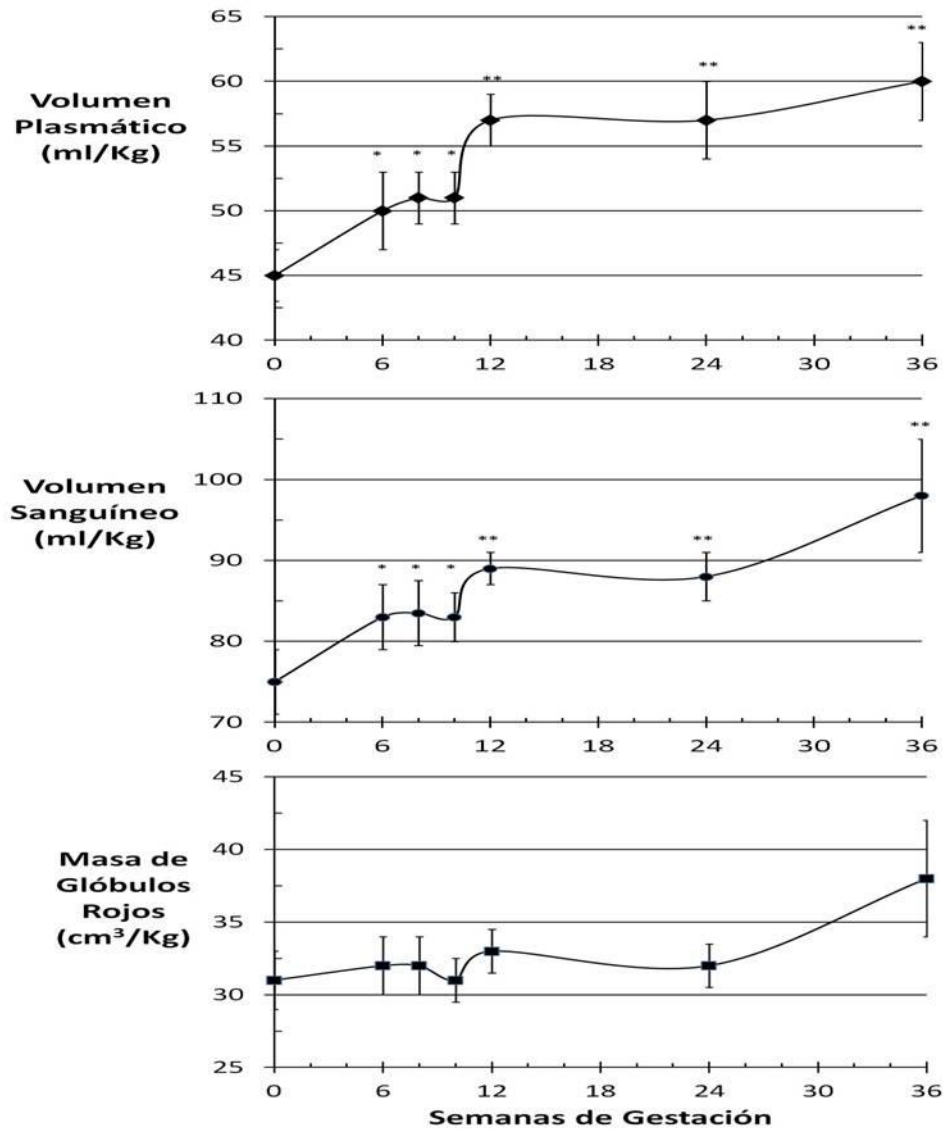


Figura 8. Masa de los glóbulos rojos, volumen sanguíneo y volumen plasmático en la mujer durante el embarazo. Las mujeres se estudiaron en la fase media del ciclo menstrual (0) y en las semanas de gestación 6, 8, 10, 12, 24 y 36. El volumen sanguíneo y el volumen plasmático aumentan significativamente a partir de la semana 6, la masa de los glóbulos rojos permanece sin cambios significativos a lo largo del embarazo, * P<0.05, **P<0.0001 (Chapman y Cols, 1998).

El incremento en la actividad del **SRAA** se observa desde las primeras cinco semanas de embarazo. Debido a los estrógenos hay un aumento significativo con respecto al estado de no embarazo en los niveles de angiotensinógeno, la **actividad de la renina en plasma (ARP)** y en la inhibición de la **enzima convertidora de angiotensina (ECA)**, como se observa en la Figura 10. Es importante señalar que los niveles de noradrenalina no tienen cambios significativos durante la gestación. La renina se origina por la secreción ovárica y la producción decidual, ambas provocan un ascenso en **angiotensina II (Ang II)** no obstante la acción inhibitoria de **ECA** (Chapman y Cols., 1998; Shah, 2005). Se debe considerar que durante el embarazo se reduce en la mujer la respuesta vascular a **Ang II** (Rosenfeld 2001; Shah, 2005; Gilbert y Cols., 2008), debido a la actividad disminuida de los receptores a angiotensina AT_1 (Baker y Cols., 1990; Baker y Cols., 1992).

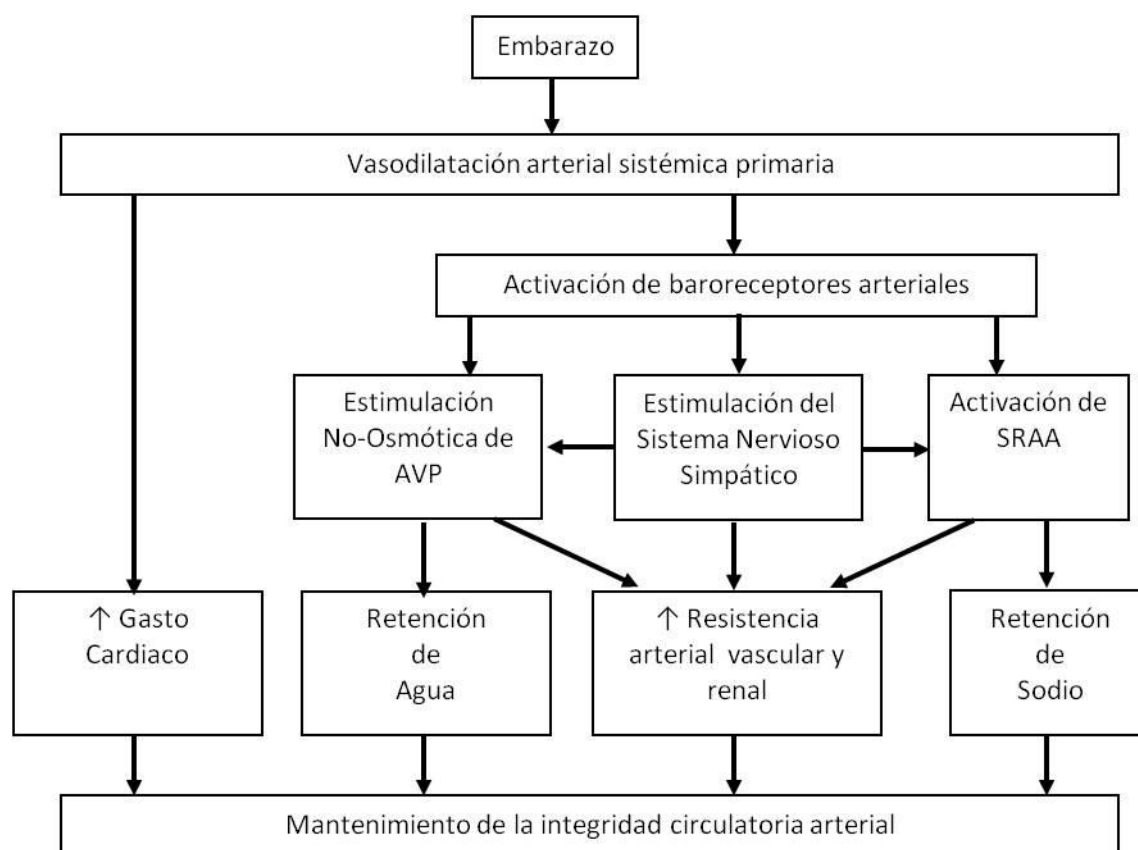


Figura 9. Regulación de fluidos en el cuerpo durante el embarazo. Activación del sistema renina angiotensina aldosterona (**SRAA**), sistema nervioso simpático y estimulación no osmótica de la arginina vasopresina (**AVP**) (Schrier y Ohara, 2010).

Datos recientes sugieren que los incrementos en los niveles de **Angiotensina 1-7** **Ang (1-7)** compensan los aumentos en el **SRAA** durante el embarazo (Ferrario y Cols., 2010). De acuerdo a Merrill y Cols. (2002), los niveles en plasma de **Ang II** y **Ang (1-7)** son mayores en embarazo en un 34 y 50%, respectivamente con respecto a no embarazo. Valdes y Cols. (2001) han demostrado la participación de **Ang (1-7)** en la evolución del embarazo. Dichos autores describen un ascenso progresivo en **Ang (1-7)** en la excreción urinaria en todo el periodo gestacional a niveles que son 10 veces mayores que los reportados durante el ciclo menstrual. La **Ang (1-7)** al unirse al receptor "mas-R" causa vasodilatación (Valdes y Cols., 2009), en contraste al efecto de **Ang II** mediado por el receptor de angiotensina AT₁ (vasoconstricción). La **Ang II** unido al receptor AT₂ produce vasodilatación al activar eNOS y quininas (Tsutsumi y Cols., 1999, Widdop y Cols., 2002; Yayama y Cols., 2006). Estas diferentes interacciones se muestran en la Figura 11.

Al aumentarse los niveles de **Ang II** se estimula la corteza adrenal para secretar aldosterona, que promueve la reabsorción de sodio. En las etapas finales del embarazo la progesterona tiene un papel activo para la generación de aldosterona. La **Ang II** también estimula la hipófisis posterior que secreta vasopresina (**AVP**) promoviendo la síntesis de los canales de acuaporina-2, que a su vez elevan la reabsorción de agua, minimizan la pérdida de fluidos y mantiene el volumen plasmático (Schrier, 2006). La **Ang II** activa las neuronas hipotalámicas para estimular la sed y la ingesta de fluidos, lo que aumenta el volumen plasmático (Mckinley y Johnson, 2004).

La retención de agua excede la retención de sodio en el embarazo normal y así se produce la disminución en la osmolaridad del plasma de aproximadamente 8 a 10 mOsm/kg H₂O que ocurre tempranamente en el embarazo normal (de 4 a 5 mEq/L declina la concentración de sodio en suero). Sin embargo, es posible detectar un aumento en la concentración de **AVP** en plasma, a pesar de la presencia de un grado alto de hipo-osmolaridad que normalmente suprime la liberación de **AVP** (1 a 2 % de disminución en la osmolaridad de plasma por ejemplo). La hipo-osmolaridad del embarazo provoca un cambio en el umbral de los osmoreceptores hipotalámicos, hacia un nivel menor, que se puede deber simplemente a la liberación no osmótica de **AVP** ocasionada por la

vasodilatación arterial (Davison y Cols., 1988; Lindheimer y Cols., 1989; Stachenfeld y Keefe, 2002; Stachenfeld y Cols., 2003; Schrier, 2006). Es importante señalar que al inicio del embarazo, hay un aumento de la sed y la ingesta de agua a pesar de la caída en la osmolaridad de plasma (Mckinley y Johnson, 2004).

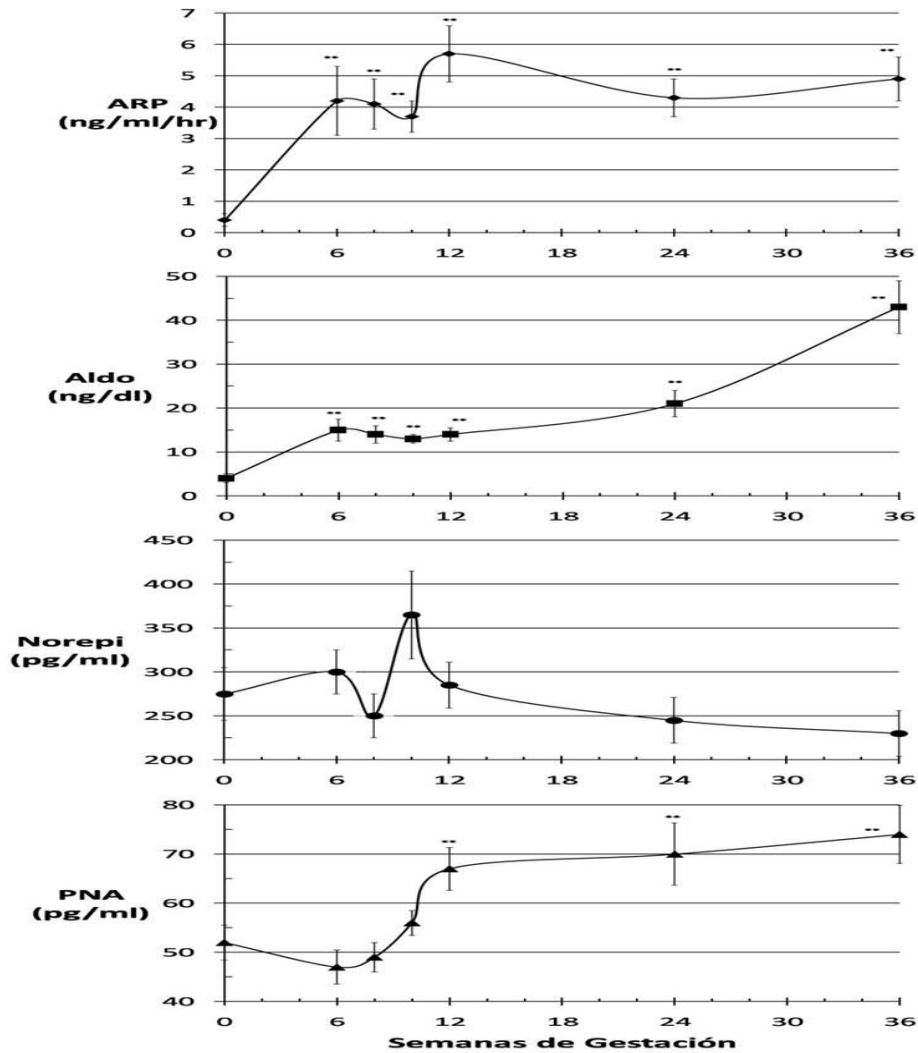


Figura 10. Perfiles de hormonas vasopresoras a través del embarazo humano. Estudio en diez mujeres en la fase media folicular (0) y en las semanas de gestación 6, 8, 10, 12, 24 y 36. Los niveles de **actividad de la renina en plasma (ARP)** y de la **aldosterona (Aldo)** se incrementan significativamente a partir de la semana 6 de la gestación. La **concentración de noradrenalina (Norepi)** no cambia a través del embarazo y los **péptidos natriuréticos auriculares (PNA)** se incrementan significativamente a partir de la semana 12 de la gestación, **P<0.001 (Chapman y Cols., 1998).

Chapman y Cols. (1998) encontraron que los niveles de **péptidos natriuréticos auriculares (PNA)** permanecen sin cambio durante el primer trimestre del embarazo en comparación con el estado de no embarazo. Sin embargo, tienen cambios significativos a partir de la semana 12 de gestación, en el segundo trimestre se incrementa en un 35%, como se observa en la Figura 10. Los cambios presentes en los **PNA** en plasma durante el embarazo son secundarios al aumento en el volumen plasmático, no jugando un papel importante en los cambios hemodinámicos iniciales encontrados.

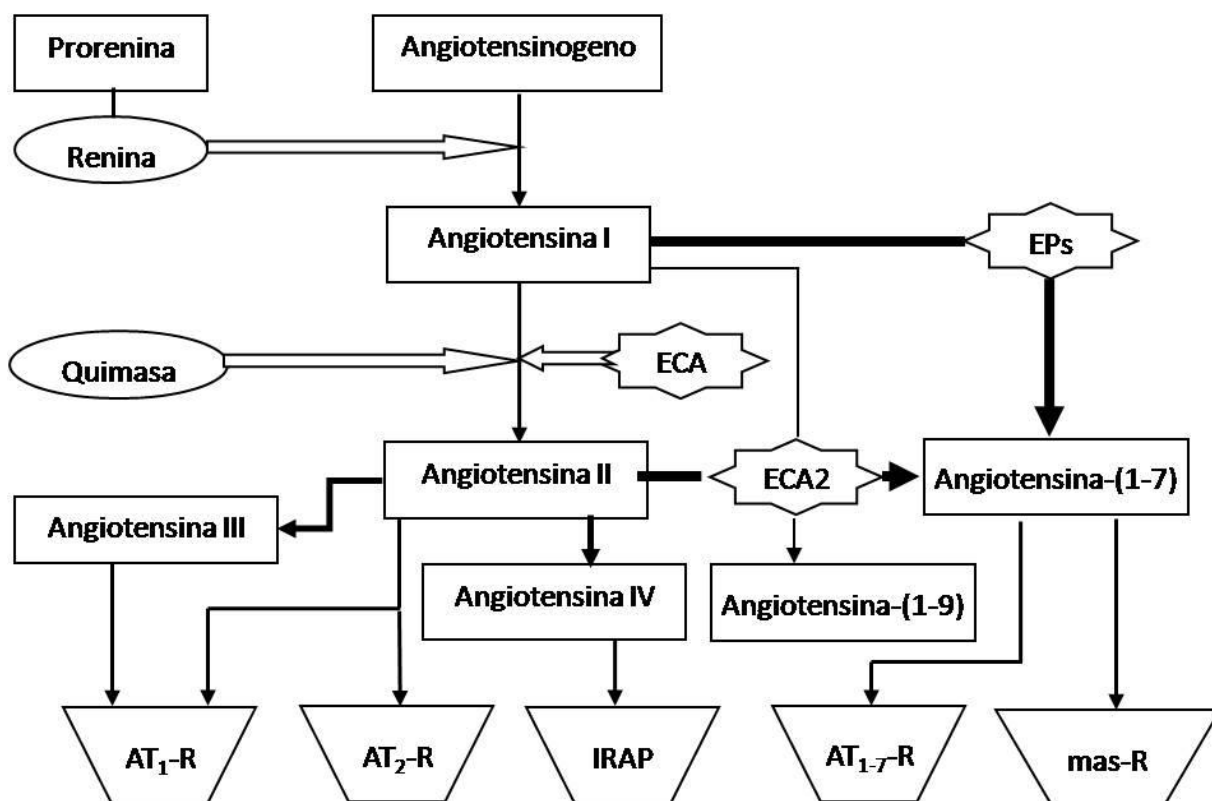


Figura 11. Diagrama esquemático de los factores bioquímicos involucrados en la formación de los péptidos de angiotensina. En la Figura **ECA** es la enzima convertidora de angiotensina. Angiotensina (1-7) al unirse al receptor de masa (mas-R) causa vasodilatación, en contraste al efecto de Angiotensina II mediado por el receptor de angiotensina AT_1 (vasoconstricción); pero al unirse al receptor AT_2 ésta produce vasodilatación en el embarazo (Ferrario y Cols., 2010).

Jeyabalan y Conrad (2007) reportan que en mujeres embarazadas hay incrementos en la **razón de filtración glomerular (RFG)** y en el **flujo de plasma renal (FPR)** de 40 a 65 % y de 50 a 85%, respectivamente, durante la primera mitad del embarazo comparada a sus valores pre-embarazo, Chapman y Cols. (1998) encontraron que este cambio empieza desde la semana 6 de gestación, y alcanza su máximo en el **FPR** en la semana 12 de gestación y en la **RFG** hasta el final de la gestación, como se observa en la Figura 12.

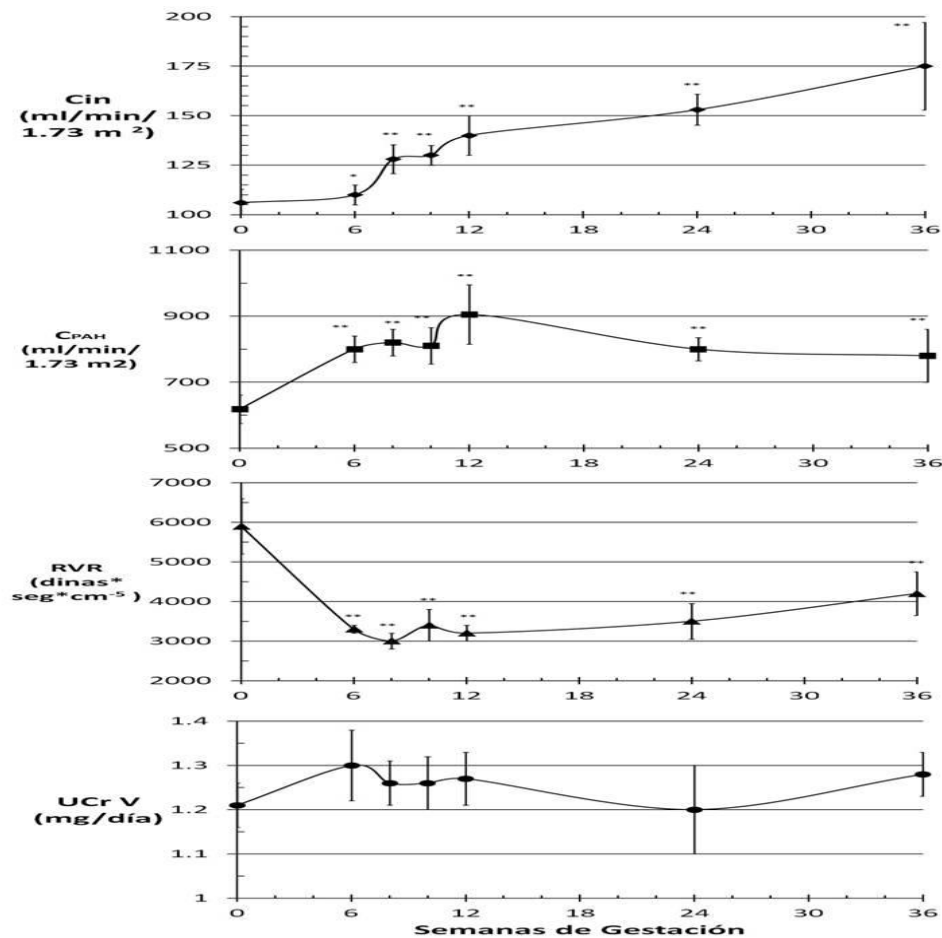


Figura 12. Cambios hemodinámicos renales a lo largo de la gestación. El estudio se realizó en diez mujeres a partir de la fase folicular del ciclo menstrual (0) y en las semanas de gestación 6, 8, 10, 12, 24, 36. El flujo de plasma renal (determinado a partir de la excreción de para-aminohipurato C_{PAH}) y la razón de filtración glomerular (medido por medio de la excreción de inulina C_{in}) se incrementan significativamente de acuerdo con la disminución en la resistencia vascular renal (RVR) a partir de la semana 6 de gestación. La excreción de creatinina urinaria en 24 horas ($U_{Cr V}$) permanece sin cambios significativos a lo largo de la gestación; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ (Chapman y Cols., 1998).

La reducción en la resistencia renal es la causa principal del aumento en el **FPR**, y ésta a su vez provoca el aumento en la **RFG**. A causa de que el incremento en el **FPR** excede al de la **RFG**, ésta última cae, al inicio del embarazo. Durante las etapas finales del embarazo, hay una disminución modesta en el **FPR** hacia los niveles de antes del embarazo, mientras que la **RFG** se mantiene en los mismos niveles.

El volumen total de agua en el cuerpo se eleva aproximadamente entre 6 y 9 L durante el embarazo normal, la mayor parte del incremento es en el espacio extracelular, de 4 a 7 L. Los dos compartimentos del espacio extracelular: volumen plasmático e intersticial materno, aumentan aproximadamente 1.5 y 2.5 L respectivamente. Como se observa en la Figura 8, el incremento en el volumen plasmático empieza en el primer trimestre, se acelera en el segundo y alcanza su valor pico en la semana 34 de la gestación, la acumulación de fluido intersticial se hace más prominente en el tercer trimestre.

A causa de que el contenido de sodio es el principal determinante del volumen extracelular, su elevación en el espacio extracelular durante el embarazo humano normal se produce principalmente por la retención de aproximadamente 950 mEq de sodio y aniones acompañantes. Esta retención está bien identificada a la luz del marcado aumento en la **RFG**, y por lo tanto de la carga de sodio filtrado, que se eleva a 10,000 mEq/24h durante el embarazo. Existen diferentes factores natriuréticos (**PNA**, prostaglandinas renales, progesterona, relaxina, oxitocina, incremento en la **RFG**, disminución en la presión oncótica, descenso en la fracción de filtración) y antinatriuréticos (aldosterona, cortisol, angiotensina II, actividad de nervio simpático renal, estrógenos) que influyen en el manejo de sodio durante el embarazo. (Schrier, 1990)

Las mujeres embarazadas pueden excretar una carga de agua y diluir su orina tan bien como las mujeres no embarazadas, y sus niveles de **AVP** son comparables a sus niveles de no embarazo. En respuesta a infusión salina, los incrementos en la excreción

urinaria de sodio son comparables entre embarazo y no embarazo. Estos resultados contrastan marcadamente con estados patofisiológicos de cirrosis e insuficiencia cardiaca congestiva, en las que a pesar del incremento masivo en el volumen extracelular, hay un descenso en el volumen circulante efectivo. Estos pacientes muestran fallas para excretar la carga de agua o diluir su orina adecuadamente, los niveles basales de **AVP** son elevados, y la excreción de sodio disminuye.

Finalmente, en ratas embarazadas, la sensibilidad de retroalimentación del túbulo glomerular no se suprime como se podría esperar dado el incremento absoluto en el volumen de plasma, más bien se adapta al nuevo valor de **RFG** durante el embarazo. Esta observación sugiere que el estatus de volumen del embarazo es “manejado” por el riñón como un “estado normal” (Schrier y Cols., 2001).

En lo que respecta a la presión oncótica, las proteínas en plasma se difunden lentamente a través del endotelio capilar. Las variaciones en el contenido de proteínas en plasma cambian la distribución de fluidos en los compartimentos extracelulares, a diferencia del sodio que altera el fluido extracelular total. Un aumento de proteínas en plasma, incrementa la presión oncótica y favorece el movimiento de fluidos hacia el plasma, mientras un escape de proteínas en plasma acrecienta el fluido intersticial.

Así en respuesta a la pérdida aguda de volumen en plasma, las fuerzas de Starling ajustarán las proteínas a favor del plasma y el movimiento de fluidos intersticiales hacia los compartimentos vasculares, por lo tanto selectivamente restaurarán el volumen plasmático. El sodio y otros electrolitos no actúan como agentes osmóticos efectivos entre los compartimentos vasculares e intersticiales a causa de que ellos se difunden libremente a través del endotelio capilar cambiando el fluido extracelular total en relación al contenido de sodio. La medición del escape transcápilar de albúmina desde el plasma es un indicador importante de las fuerzas oncóticas dentro del plasma: la liberación transcápilar reducida de albumina se asocia comúnmente con una elevación de la albumina plasmática y por ende con un aumento de la presión oncótica en plasma (Wu y Cols., 1983).

Stachenfeld y Taylor (2004, 2005) realizaron estudios en mujeres no embarazadas, a las que administraron un antagonista o agonista de la **hormona liberadora de gonadotropina** (por sus siglas en inglés **GnRHa**), la cual suprimió la función reproductiva (y así estrógenos, progesterona y gonadotropinas). Posteriormente trabajaron con dos grupos; en un grupo administraron **progesterona (P₄)** únicamente y posteriormente suministraron conjuntamente progesterona y estradiol (P₄+E₂), el segundo grupo recibió primeramente **estradiol (E₂)** y posteriormente estradiol más progesterona (E₂+P₄).

Como se observa en la Figura 13, el volumen plasmático se incrementó durante la administración de estradiol con respecto a sus valores con **GnRHa**, a pesar de la reducción en el fluido extracelular, con una relación lineal de baja razón de escape de albumina, que se reduce en proporción directa con el aumento en el volumen plasmático. Con progesterona, también se aumenta el volumen plasmático, sin embargo existe un aumento proporcional en el volumen de líquido extracelular, y hasta cierto punto, se encuentra asociado con una baja razón de escape transcápicular de albumina.

De esta manera, la progesterona provoca mayor volumen por el efecto combinado de una mayor retención de proteínas en el espacio vascular, así como por el aumento del fluido extracelular, mientras que los estrógenos únicamente por la retención de fluidos en el espacio vascular. La combinación causa un mayor incremento en el volumen plasmático y mantiene el volumen de fluido extracelular en un nivel similar al que se provocó durante la administración de **GnRHa**, a causa del mecanismo combinado de proteínas en plasma y sodio en el fluido extracelular. Los resultados se muestran en la Figura 13 (Stachenfeld y Taylor, 2004; Stachenfeld y Taylor, 2005; Stachenfeld, 2008).

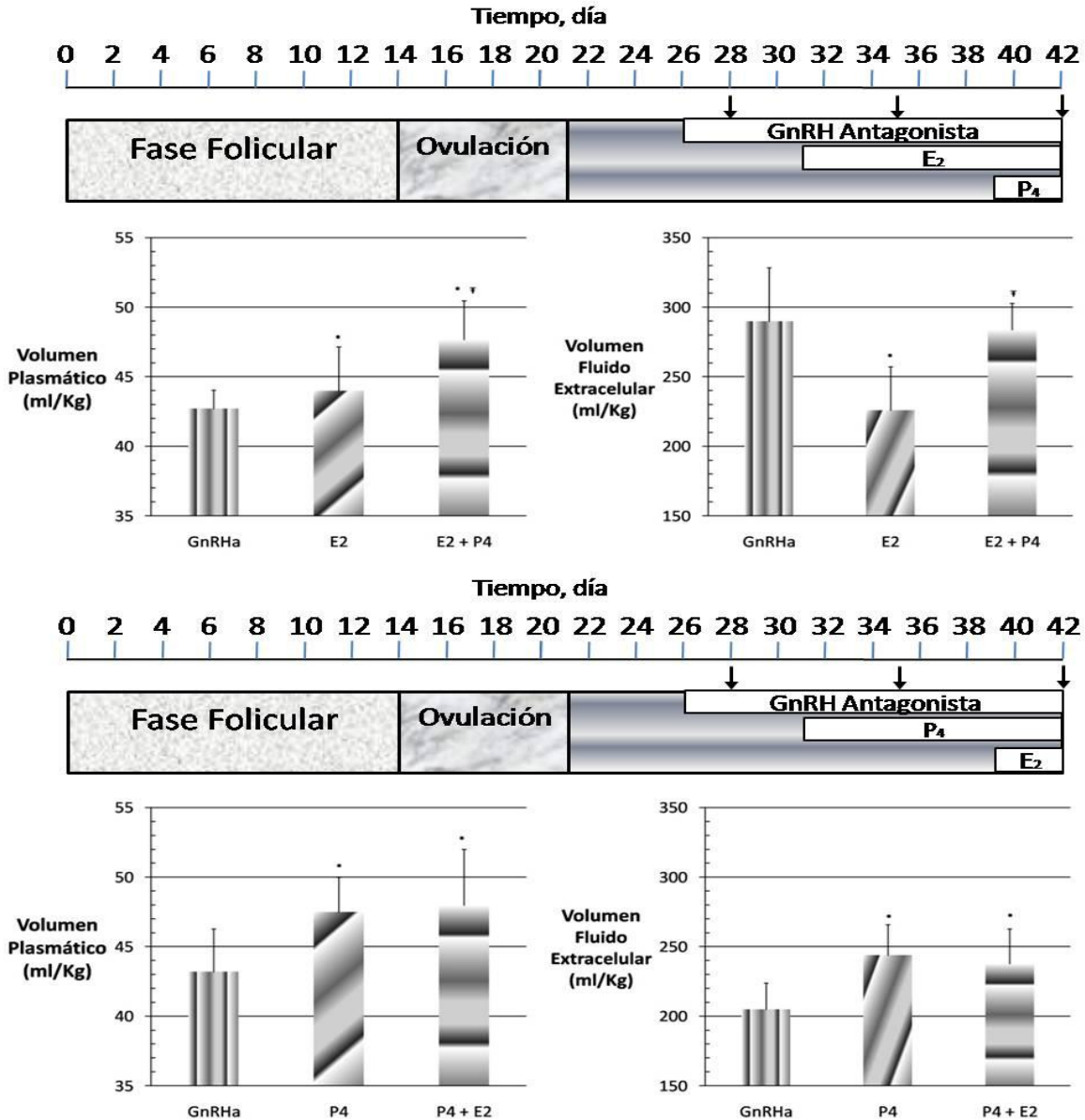


Figura 13. Efecto de la progesterona y el estradiol en el volumen plasmático y en el volumen del fluido extracelular en mujeres no embarazadas. En la parte superior y media se muestra el protocolo que se utilizó en mujeres no embarazadas. Al inicio los investigadores administraron un antagonista a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa); posteriormente trabajaron con dos grupos, en un grupo administraron estradiol (E_2) únicamente y posteriormente suministraron conjuntamente estradiol más progesterona (E_2+P_4), el segundo grupo recibió primero progesterona (P_4) y posteriormente progesterona y estradiol (P_4+E_2). En las graficas de barras se muestran los resultados de volumen plasmático y el volumen de fluido extracelular, * señala diferencias con respecto a GnRHa con $P < 0.05$ y estradio y ∇ indica diferencia entre E_2 y $E_2 + P_4$ (Stanchenfeld y Taylor, 2004; Stanchenfeld y Taylor, 2005).

2.1.3.- El retorno venoso en el embarazo.

La expansión del volumen sanguíneo impacta al volumen latido, que juega un papel importante desde las primeras semanas y que permanece elevado al menos hasta las semanas 28-32 de embarazo (Clapp y Cols., 1988). Los mecanismos que causan el incremento en el volumen latido en mujeres embarazadas no están bien determinados, aunque se han sugerido como causas posibles los incrementos en las propiedades contráctiles del músculo cardíaco (Duvekot y Cols., 1993; Robson y Cols., 1989). Sin embargo, es difícil establecer la diferenciación entre las propiedades contráctiles del músculo cardíaco mismo y los cambios contráctiles resultado de la precarga y postcarga alterada. Diversas publicaciones indican un incremento significativo en la capacitancia venosa, no obstante, se han reportado discrepancias significativas, dependiendo principalmente del sitio de medición (Stainer y Cols., 1986; Pickles y Cols., 1989; Sakai y Cols., 1994).

Edouard y Cols. (1998), al realizar un estudio longitudinal con mujeres embarazadas durante el primer y tercer trimestre, así como tres meses después de terminado el embarazo, encontraron que en el tercer trimestre las propiedades visco-elásticas y de distensibilidad de las venas de miembros inferiores disminuyen significativamente, mientras que no se encuentran resultados similares en miembros superiores; el tono venoso de miembros inferiores se incrementa a partir del primer trimestre y tiene una alta correlación con los cambios en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. El diámetro y la distensibilidad aórtica aumentan significativamente en el tercer trimestre.

Las alteraciones en las propiedades venosas pueden ser consecuencia de dos factores diferentes: la fuerza de distensión aplicada sobre la pared de los vasos (que depende fuertemente del flujo arteriolar) y el tono muscular local. En el tercer trimestre hay un decremento en la velocidad de la onda de pulso que está relacionado directamente con el aumento en la distensibilidad aórtica (Oyama-Kato y Cols., 2006; Ulusoy y Cols., 2006).

Como resultado de la elevación del tono venoso y la disminución en la distensibilidad visco-elástica de miembros inferiores, el retorno venoso crece durante el embarazo, lo que provoca un aumento en el llenado del corazón, que contribuye al incremento o mantenimiento del gasto cardiaco. Por otra parte, a causa de la reducción en la velocidad de la onda de pulso aórtica y el concomitante crecimiento del diámetro aórtico, la distensibilidad aórtica disminuye substancialmente.

Así, los ajustes en arterias y venas contribuyen a optimizar la función cardiaca durante el embarazo, “descargando de la responsabilidad” a los ajustes autonómicos. Sin embargo, durante el embarazo se han reportado problemas de insuficiencia venosa, que han sido relacionados con fallas en las adaptaciones antes mencionadas (Rabhi y Cols., 2000).

Valensise y Cols. (2000) evaluaron a mujeres primigestas a lo largo del embarazo. Señalan que el incremento en la precarga y la disminución en la postcarga son dos de los factores principales involucrados en el aumento del volumen latido y el gasto cardiaco. Sus resultados muestran un aumento en las dimensiones de la aurícula izquierda entre el primer y segundo trimestre de gestación, alcanzando una meseta en la semana 30 de la gestación.

Dado que también existe un acrecentamiento en las dimensiones del ventrículo izquierdo, los autores consideran entonces que la causa de ambos cambios es el incremento en la precarga. Encuentran una disminución en el tiempo de relajación isovolumétrica presentando correlaciones con la reducción de la resistencia uterina (postcarga, dada su relación con la resistencia vascular total), y con el aumento en las dimensiones de la aurícula izquierda (precarga).

Kametas y Cols. (2001a) realizaron un estudio en dos poblaciones: mujeres no embarazadas en la primer fase del ciclo menstrual y mujeres embarazadas entre la semana 9 y 42 de la gestación. Encontraron que la masa del ventrículo izquierdo se incrementa con la edad gestacional a niveles 52% arriba de los controles no embarazadas, resultado que es consistente con los hallazgos más frecuentemente mencionados en la

literatura sobre hipertrofia miocárdica fisiológica durante el embarazo (Katz y Cols., 1978; Robson y Cols., 1989; Duvekot y Cols., 1993; Mesa y Cols., 1999).

El término hipertrofia fisiológica del miocardio se refiere a la ampliación (reversible) en la masa de **ventrículo izquierdo (VI)** como un mecanismo compensatorio al esfuerzo físico repetitivo. La hipertrofia fisiológica es un mecanismo que ayuda a mantener la salida cardiaca a pesar del aumento crónico de la carga sobre el **VI**. En el caso del embarazo esto se debe al ascenso en el volumen sanguíneo (precarga).

En la primera fase de carga incrementada, el corazón necesita generar más fuerza y tensión durante la sístole, y por lo tanto crecerá la carga miocárdica y el consumo de oxígeno. Este aumento en la demanda de energía es acompañado por el ascenso en el consumo de ácidos grasos. Conforme avanza el embarazo, la elevación de la carga sobre el **VI** aumentará la tensión en las paredes miocárdicas. Como mecanismo de defensa del miocardio para reducir el estiramiento (y por ende el consumo de oxígeno) crece el espesor de las paredes y disminuye el radio de curvatura. La causa es el aumento en el tamaño de las células (hipertrofia del miocardio). No obstante, la hipertrofia del **VI** no está concentrada únicamente en los miocitos sino también en los fibroblastos, los cuales producen una mayor cantidad de colágeno que remodela la estructura del intersticio y disminuye la distensibilidad miocárdica (Kametas y Cols., 2001a, Kametas y Cols., 2001b).

Así en condiciones de carga de largo plazo hay una mayor rigidez del miocardio del **VI** y una disminución de la función diastólica lo cual generalmente precede a la disfunción sistólica. La primera se presenta gradualmente con la reducción en la distensibilidad del **VI**, elevación de la presión al final de la diástole relativa al volumen diastólico, reducción de la razón de llenado al inicio de la diástole y prolongación de la fase de llenado y retraso de la relajación. La función diastólica disminuida y por ende el acortamiento progresivo de la diástole que, junto con el alargamiento de la sístole, causará un menor tiempo de llenado ventricular y de perfusión a la arteria coronaria y una mayor posibilidad de desarrollar isquemia subendocardial (Kametas y Cols., 2001a, Kametas y Cols., 2001b).

La función diastólica y por ende la resistencia al llenado del **VI**, se evalúa por medio de las ondas “E” y “A” del flujo transmitral. Éstas reflejarán los gradientes de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdo durante la diástole. Un incremento en el retorno venoso en la aurícula izquierda (precarga) aumentará tanto la onda “E” como la “A”, mientras que un crecimiento en la resistencia periférica (postcarga) disminuirá la onda “E” y elevará la onda “A”. Por lo tanto el ascenso en la onda “E” en los primeros trimestres del embarazo es consistente con el aumento del retorno venoso en la aurícula izquierda (precarga) y una distensibilidad del **VI** normal (Kametas y Cols., 2001a, Kametas y Cols., 2001b).

Con el avance del embarazo el descenso en la onda “E” indicará la reducción en la distensibilidad del **VI** debido a la hipertrofia del miocardio y al incremento en la resistencia periférica. El crecimiento en la onda “A” durante el embarazo es similar al juego entre el aumento de la presión arterial media y el acrecentamiento de la frecuencia cardiaca y la precarga en la aurícula izquierda a fin de mantener el gradiente de presión para un llenado adecuado del **VI** (Mabie y Cols., 1994; Mesa y Cols., 1999; Valensise y Cols., 2000).

Clapp (1985) evaluó los cambios en la frecuencia cardíaca antes y durante el embarazo en mujeres deportistas, encontrando que ésta pasa de 58.3 lpm, en el último periodo menstrual, a una frecuencia cardiaca de 64.8 lpm en la semana 4 de gestación (Stein, 1999). Se asume que este incremento temprano responde a la disminución temprana de la resistencia vascular sistémica (Duvekot y Cols., 1993).

Conforme el embarazo se desarrolla la frecuencia cardiaca continúa incrementándose hasta el término (20% con respecto a su valor preconcepción), y toma un papel importante en esta etapa para la determinación del gasto cardiaco, con una participación del sistema nervioso autónomo importante (a diferencia de lo que parece ocurrir en el inicio). El incremento en la frecuencia cardiaca provoca la disminución del llenado diastólico y puede guiar a la reducción del gasto cardiaco y de la presión de perfusión. Una frecuencia cardiaca alta también reduce el vaciado de la aurícula izquierda e incrementa el riesgo de edema pulmonar. Esto es un problema particular en condiciones

de dependencia de la frecuencia cardiaca, como en la estenosis mitral (Carlin y Alfirovic, 2008).

2.1.4.- El Sistema Respiratorio en el embarazo

Durante el embarazo la resistencia vascular pulmonar disminuye en un 34% (Clark y Cols., 1989) y el flujo pulmonar se incrementa significativamente (32 a 47%); sin cambios importantes en la presión arterial pulmonar media (Robson y Cols., 1989). Por otra parte, desde las etapas tempranas del embarazo, antes de que el útero esté substancialmente alargado, existe una relajación progresiva de los ligamentos de las costillas causando que el ángulo subcostal de la caja torácica se incremente de 68° hasta 103°. Uno de los posibles mediadores es la hormona relaxina que aumenta durante el embarazo (Sherwood y Cols. 1993; Sherwood, 2004). Al final del embarazo el diafragma se eleva alrededor de 4 cm y la circunferencia inferior de la caja torácica mide alrededor de 6 cm.

El crecimiento del útero provoca un aumento de la presión abdominal que causa una reducción del 35 al 40% en la distensibilidad de la pared torácica (la distensibilidad pulmonar no se afecta) y una reducción entre 10% a 25% en la capacidad residual funcional y sus componentes, empezando cerca de la semana 12 de la gestación en el volumen de reserva espiratoria (15% a 20%), y en el volumen residual (20% a 25%) (O'Day, 1997; Wise y Cols., 2006; Jensen y Cols., 2007b; McCormack y Wise, 2009; Hegewald y Crapo, 2011). La disminución del volumen de reserva espiratoria mejora el acoplamiento entre el diafragma y la pared torácica, aumentando el volumen corriente sin necesidad de ampliar la excursión respiratoria del diafragma (Gilroy y Cols., 1988; Contreras y Cols., 1991). La capacidad inspiratoria se incrementa entre un 5% a 10% pero la capacidad pulmonar total se preserva o inclusive disminuye ligeramente. En la Figura 14 se muestran los efectos del embarazo sobre los volúmenes y las capacidades pulmonares.

A partir del primer trimestre de embarazo crece la ventilación minuto, alcanzando a término un aumento entre un 20% y 50%. El cambio se asocia con el ascenso del volumen corriente (30 a 50%), y no con los cambios menores en la frecuencia respiratoria (1 a 2 respiraciones/minuto)(Crapo, 1996). A causa de que la razón entre los volúmenes de espacio muerto y corriente permanece sin cambio durante el embarazo, el incremento del volumen corriente causa un aumento en la ventilación alveolar, la mayoría de los estudios vincula a la hiperventilación resultante con los efectos de la progesterona que ocurre desde etapas tempranas del embarazo (Bayliss y Millhorn, 1992).

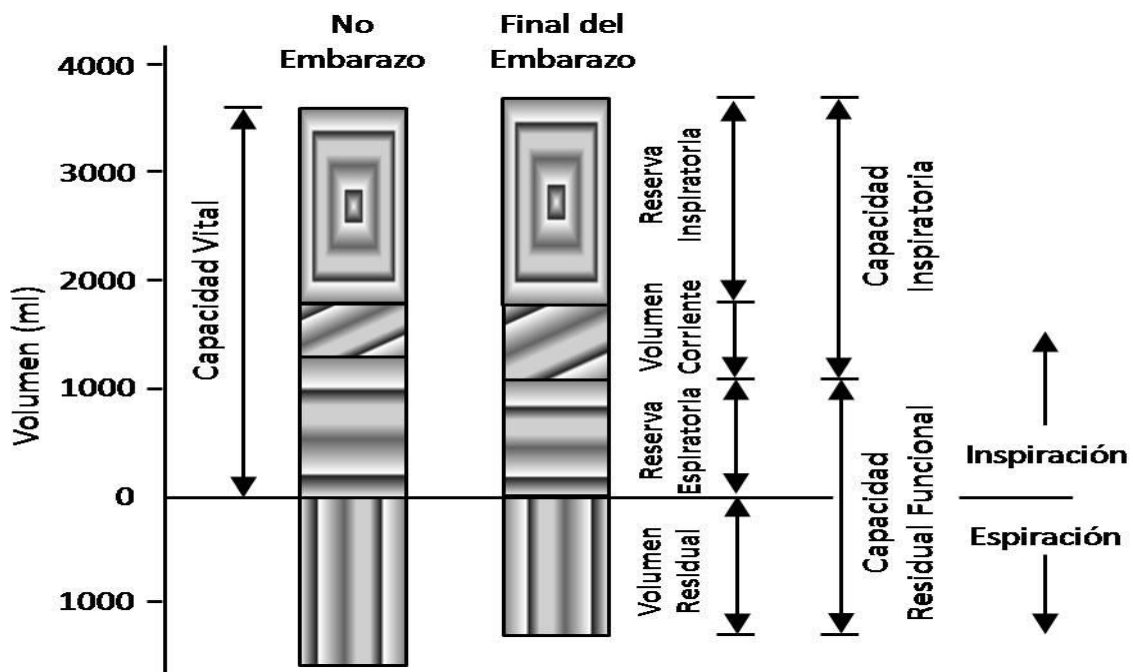


Figura 14. Efectos del embarazo sobre los volúmenes y las capacidades pulmonares. En el lado izquierdo de la Figura los valores para mujeres no embarazadas y en el lado derecho para mujeres al final de la gestación (McCormack y Wise, 2009).

El aumento de las demandas metabólicas del feto, útero y órganos maternos ocasiona, por una parte, el acrecentamiento de la ventilación por minuto que da como consecuencia la elevación en el consumo de oxígeno (VO_2 en 20%) y en la producción de bióxido de carbono (VCO_2 en 35%). Por otra parte, la progesterona disminuye el umbral e incrementa la sensibilidad de la respuesta quimiorrefleja al CO_2 a nivel central (Wolfe y Cols., 1998; Jensen y Cols., 2005; Jensen y Cols., 2008a). Independientemente del efecto

del bióxido de carbono, el aumento de la concentración de progesterona, ya sea de forma individual o en combinación con estrógenos, estimula los sitios neurales centrales de la médula oblonga, tálamo e hipotálamo, involucrados en el control de la ventilación. En la Figura 15 se muestran los cambios en la ventilación minuto, así como otros parámetros ventilatorios, a lo largo de la gestación. (Bayliss y Millhorn, 1992; Jensen y Cols., 2005; Jensen y Cols., 2007b).

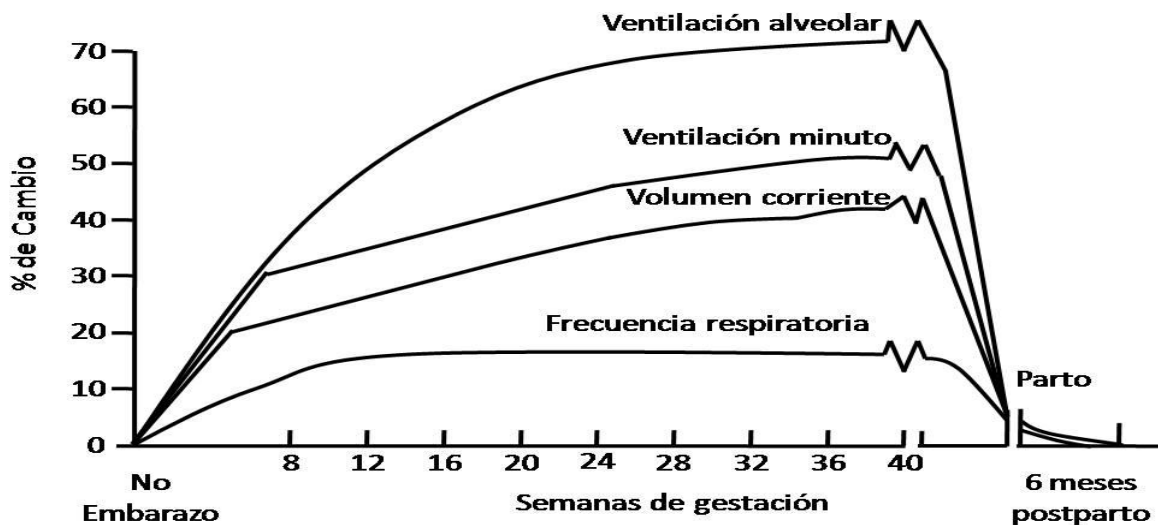


Figura 15. Cambios porcentuales lo largo de la gestación en el volumen alveolar, volumen minuto, volumen corriente y frecuencia respiratoria (Wise y Cols., 2006).

La hiperventilación materna puede ser un factor de protección que previene al feto de la exposición a altas tensiones de CO_2 , que podrían afectar el desarrollo del control respiratorio y de otros mecanismos reguladores críticos (Bayliss y Millhorn, 1992; Jensen y Cols., 2005; Jensen y Cols., 2007b). El incremento de la ventilación minuto es desproporcionadamente mayor que el aumento del consumo materno total de oxígeno en los músculos (cardíaco, respiratorio, uterino y esquelético) y en los productos del feto (placenta, feto), lo que provoca una elevación de la presión parcial alveolar y arterial de oxígeno y la disminución en la presión parcial alveolar y arterial de bióxido de carbono. Específicamente la presión arterial materna de bióxido de carbono pasa de 35-40 mmHg a 27-34 mmHg. Los riñones excretan el exceso de bicarbonato para compensar la alcalosis

respiratoria y manteniendo un pH sanguíneo de 7.42 a 7.46. La alcalosis crónica causa un desplazamiento a la derecha en la curva de disociación de la oxihemoglobina, lo que se ha propuesto que ayuda a la transferencia de oxígeno a la placenta (O'Day , 1997; Jensen y Cols., 2008a; Weissgerber y Wolfe, 2006).

La respuesta ventilatoria a la hipoxia se incrementa en el embarazo en cerca de dos veces el nivel normal, esto ocurre a pesar de la alcalosis que normalmente tiende a suprimirla. En contraste a la respuesta a bióxido de carbono la respuesta a hipoxia ventilatoria en el embarazo no se correlaciona únicamente con los niveles de progesterona, al parecer la sensibilidad a hipoxia se eleva por la acción conjunta de estrógenos y progesterona (Hannhart y Cols., 1990). El incremento en la ventilación minuto que acompaña al embarazo se percibe frecuentemente como una “dificultad” para respirar; cerca del 75% de las mujeres embarazadas tienen disnea alrededor de la semana 30 de gestación. Entre las causas de la intensificación en el trabajo para respirar se encuentran: el aumento en la ventilación minuto, la carga impuesta por el crecimiento del útero, el crecimiento del volumen de sangre pulmonar, la anemia y la congestión nasal. (Milne y Cols., 1978; Zeldis, 1992; Jensen y Cols., 2007a; Jensen y Cols., 2008b; Jensen y O'Donnell, 2011)

A causa del aumento en el gasto cardiaco, es importante señalar, que en el inicio del embarazo la oferta de oxígeno está por encima de la demanda, lo que resulta en una disminución en la diferencia entre oxígeno arterial y venoso. Sin embargo, el consumo de oxígeno crece progresivamente a través del embarazo, y alcanza su valor máximo al final del embarazo (20 a 30% mayor). Durante el tercer trimestre, el ascenso progresivo del consumo de oxígeno con relación al oxígeno liberado resulta en un retorno a la diferencia original entre el oxígeno arterial y venoso previo al embarazo. Un factor importante es que el contenido de oxígeno disminuye en el tercer trimestre como resultado del descenso de la dilución de la concentración de hemoglobina. Este efecto se contrapone con el incremento en el gasto cardiaco en una razón equivalente, y da como consecuencia una disponibilidad de oxígeno sin modificaciones con respecto a la mujer no gestante (Clapp y Cols., 1988; Hankins y Cols., 1999; Bridges y Cols., 2003).

2.2.- El Sistema de control cardiovascular durante el embarazo

Los cambios durante la gestación en la resistencia vascular sistémica, el volumen sanguíneo, el retorno venoso, la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la presión arterial, por nombrar algunos, y la forma compleja en que interactúan reflejan el funcionamiento del sistema de control cardiovascular (**SCC**) que tiene que adaptarse rápida y eficientemente para satisfacer las necesidades del organismo durante el embarazo. En la Figura 16 se muestran los mecanismos de acción del sistema de control cardiovascular que afectan el desempeño cardiaco. De manera general, el **SCC** utiliza distintos mecanismos para poder regular el desempeño cardiaco, tanto intrínsecos como extrínsecos.

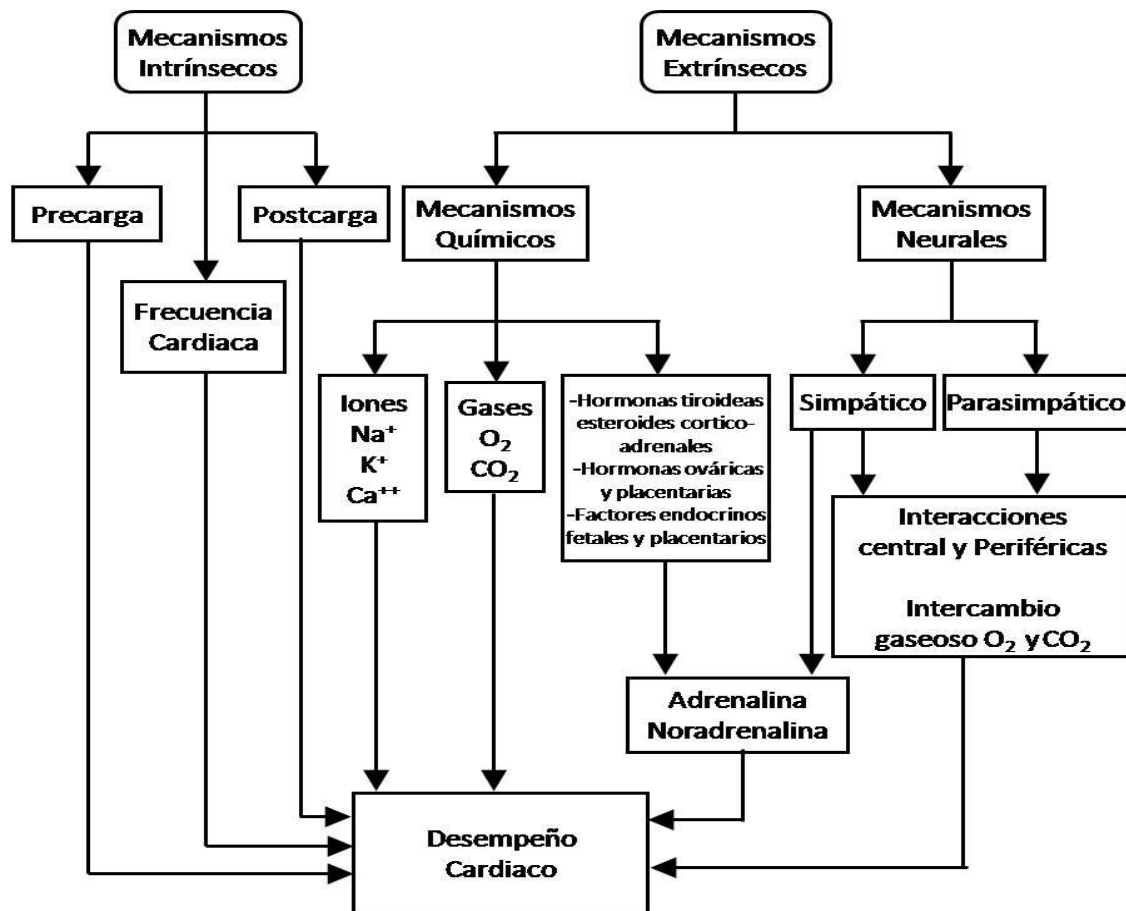


Figura 16. Mecanismos de acción del sistema de control cardiovascular que afectan el desempeño cardiaco (Corey, 1993)

2.2.1.- Mecanismos intrínsecos

Los mecanismos intrínsecos son los cambios en el microambiente del corazón, es decir alteraciones que ocurren en las células del miocardio, que afectan la precarga, la postcarga y la frecuencia de contracción. El volumen al final de la diástole (precarga) se incrementa a lo largo del embarazo, y tiene diferencias significativas en el primer trimestre con respecto al segundo y tercer trimestre: 1er trimestre 89 ± 9 ml; 2do trimestre 102 ± 9 ml; 3er trimestre 105 ± 14 (Valensise y Cols., 2000). Con respecto a la postcarga, ésta disminuye a lo largo de la gestación, se presenta hipertrofia ventricular, la masa del ventrículo izquierdo se incrementa significativamente a lo largo de los tres trimestres de gestación, como se puede ver en los valores siguientes: 1er trimestre 132 ± 18 g; 2do trimestre 162 ± 16 g; 3er trimestre 174 ± 27 (Valensise y Cols., 2000).

Además del efecto de distensión del músculo cardíaco (precarga y poscarga), existe otro elemento intrínseco, la frecuencia cardíaca, que aumenta el gasto cardíaco cuando el volumen se aumenta. La distensión de la pared auricular derecha, eleva la frecuencia cardíaca en un 10 a 20 %, y contribuye así al aumento en la cantidad de sangre bombeada, aunque su aporte es menor que la del mecanismo de Frank-Starling (Corey, 1993).

Kametas y Cols. (2001b) consideran que la hipertrofia fisiológica que se presenta en el embarazo coincide con diferentes factores que afectan el suministro o la demanda de oxígeno al miocardio. En el embarazo, el flujo de sangre a través de las arterias que alimentan la parte subendocárdica del miocardio ocurre principalmente durante la diástole, la cual se acorta cuando la frecuencia cardíaca se incrementa. Por otra parte, el consumo de oxígeno en esta parte del miocardio es mayor cuando aumenta el volumen latido y la presión sanguínea. Es por lo tanto posible que los cambios en la precarga, frecuencia cardíaca y postcarga a lo largo del embarazo, puedan ocasionar un esfuerzo excesivo de la parte subendocárdica del miocardio y deteriorar la función sistólica.

2.2.2.- Mecanismos extrínsecos.

Los otros mecanismos de control cardiovascular son los extrínsecos, conformados principalmente por influencias químicas y neurales, que actúan en todas las regiones del cuerpo y son de naturaleza integrativa, como se muestra en la Figura 17.

El esquema de la Figura 17, se encuentra dividido en tres regiones. En la parte superior se localizan los factores neurales de entrada, en la parte media las influencias químicas y físicas, y en la parte inferior las características de desempeño cardíaco. En esta última región observamos al elemento principal, desde el punto de vista de flujo a los diferentes órganos y tejidos, el gasto cardíaco y su efecto sobre el valor de presión arterial media (**PAM**).

Para que la presión sanguínea no se modifique considerablemente dado el incremento en el **gasto cardíaco (GC)** en el embarazo, que se debe principalmente al aumento en el **volumen sanguíneo (VS)**, existe una disminución en la **resistencia vascular sistémica (RVS)** desde las etapas tempranas de la gestación (Atkins y Cols., 1981; Robson y Cols., 1989; Easterling y Cols., 1990; Duvokot y Cols., 1993; Hunter y Robson, 1992; Kinsella y Cols., 1994; Chapman y Cols., 1998; Rang y Cols., 2008).

Un aumento en la presión arterial se asocia, la mayoría de las veces, con un crecimiento en la **RVS** y trae como consecuencia complicaciones en el embarazo, como: derrames cerebrales en la mujer, crecimiento lento del feto y bajo peso al nacer, aumento de riesgo de parto prematuro y placenta previa. Las fallas en el sistema cardiovascular no son raras desafortunadamente. Por ejemplo, la hipertensión complica del 5 al 10% de los embarazos y es la segunda causa de muerte materna, y contribuye significativamente a la morbi-mortalidad neonatal (Sibai, 2003; Paradisi y Cols., 2006; Voss y Cols., 2006).

En la Figura 17 se observa, como mencionamos anteriormente, que el **GC** y la **RVS** afectan directamente a la **PAM**, y se encuentran reguladas por diferentes mecanismos con interacciones diversas, cada uno de los cuales realiza una función específica. La forma en

la cual funcionan y las relaciones que existen entre ellos son complejas. De hecho, actúan sobre distintas escalas de tiempo.

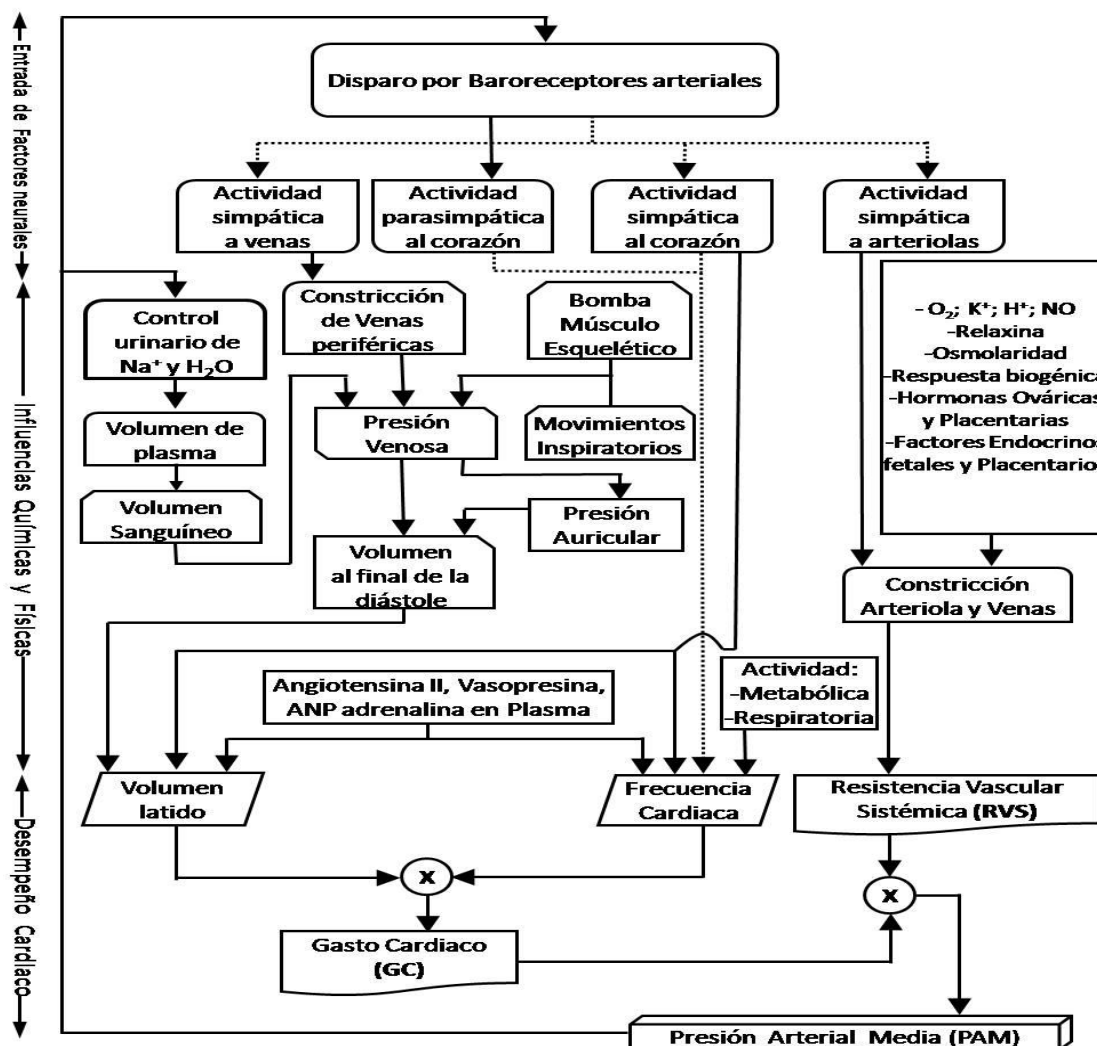


Figura 17. Diagrama de flujo de las influencias de los mecanismos extrínsecos del sistema de control cardiovascular. Las líneas sólidas indican los efectos directamente proporcionales y las punteadas efectos inversamente proporcionales (Corey, 1993).

Por ejemplo, uno de las vías que actúa a largo plazo es la activación de los mecanismos de restauración del volumen renal (Duvekot y Cols., 1993; Voss y Cols., 2006; Jeyabalan y Cols., 2003; Jeyabalan y Conrad 2007). Como se mencionó en la sección de volumen sanguíneo en el embarazo, durante el embarazo hay un aumento importante en el volumen sanguíneo, que se presenta a lo largo de varias semanas de la gestación, lo cual podría provocar una elevación en la presión arterial.

Sin embargo, el **SCC** a través de los mecanismos de regulación de largo plazo, cuenta con el sistema renina-angiotensina-aldosterona-prostaglandinas, que paradójicamente se encuentra estimulado en el embarazo; es decir, hay un aumento de renina, angiotensina I y II, aldosterona y prostaglandina, tal como se mencionó con anterioridad. La paradoja consiste en que fuera del embarazo, el principal estímulo para la producción de renina es la disminución del flujo sanguíneo renal, mientras que por el contrario en el embarazo, con un flujo sanguíneo renal aumentado, se activa el sistema. También es cierto que para protegerse de esta circunstancia, el organismo de la mujer embarazada experimenta la disminución de la sensibilidad a la aldosterona y prostaglandinas (Rosenfeld, 2001; Jeyabalan y Cols., 2003; Jeyabalan y Conrad 2007; Conrad y Cols., 2005; Conrad, 2011; Shah, 2005; Gilbert y Cols., 2008).

Por otra parte se tiene que el **sistema nervioso autónomo (SNA)** es el principal responsable de la regulación extrínseca sobre escalas de tiempo cortas, de segundos a minutos, usualmente a través de la mediación de mecanismos barorreflejos cardiopulmonares y arteriales. El barorreflejo arterial, que es el mecanismo más estudiado, opera como se muestra en la Figura 17. La **PAM** se detecta por vía de los baroreceptores que están el seno carotídeo y en el arco aórtico, los que transmiten los estímulos al tallo cerebral vía fibras nerviosas aferentes. El cerebro responde a fin de mantener la **PAM** cercana al valor deseado al comunicarse con:

- El nodo sinoauricular vía fibras nerviosas eferentes parasimpáticas y β -simpáticas que ajustan la **frecuencia cardíaca (FC)**.
- Los ventrículos a través de fibras nerviosas eferentes β -simpáticas que adaptan la contractilidad ventricular.
- Las arteriolas por medio de fibras nerviosas eferentes α -simpáticas que cambian la **resistencia vascular sistémica (RVS)**.
- Las venas por vía de las fibras nerviosas eferentes α -simpáticas que adecuan la distensión venosa por volumen, “capacitancia”.

Por ejemplo, la respuesta de la red de retroalimentación del barorreflejo arterial a una reducción en la **PAM** puede ser un incremento en la **FC**, la contractilidad ventricular y la **RVS** y un descenso en la distensión venosa por volumen. Estos ajustes pueden aumentar sucesivamente la **PAM** regresando al valor normal por los efectos del sistema retroalimentado.

Para el caso del barorreflejo cardiopulmonar, éste actúa de manera similar excepto que sus sensores, la mayoría localizados en las cámaras cardíacas y en las paredes de las arterias pulmonares, parecen ser los responsables de los cambios en la **presión de la aurícula derecha (PADe)** (Raymundo y Cols., 1989, Desai y Cols., 1997).

De acuerdo a lo anterior, pareciera que los mecanismos están más enfocados a mantener la **PAM** que la **PADe**. En humanos una respuesta de la red a la reducción de la **PADe** incorpora un aumento en la **RVS** y en la **FC**. El rápido y adecuado funcionamiento de los mecanismos de control nervioso es más crítico durante perturbaciones fisiológicas como cambios de postura y ejercicio.

Sin embargo, estos mecanismos de control contribuyen menos en la regulación de la presión sanguínea sobre escalas de tiempo mayores, a causa de que sus sensores parecen adaptarse en el tiempo a los niveles de presión a los que están expuestos.

Si el funcionamiento del sistema de regulación cardiovascular neural es inadecuado ocasionará daños y cambios en el organismo. Existen complicaciones que afectan la regulación de corto plazo como la diabetes mellitus y el Parkinson. Los pacientes con estos procesos frecuentemente sufren de hipotensión postural debido a un funcionamiento deprimido del sistema nervioso autónomo (Goldstein y Cols., 2002; Jermendy, 2003).

2.3.- Métodos de evaluación clínica del sistema nervioso autónomo.

Por otra parte, es importante mencionar que las mediciones cardiovasculares tales como la **FC**, la **PAM**, la **PADe** y el **VS** fluctúan sobre la base temporal latido a latido. Estas finas variaciones o fluctuaciones no son simplemente ruido en el sentido clásico estocástico sino más bien representan la interacción dinámica entre perturbaciones que ocurren naturalmente en la circulación y la respuesta de retroalimentación negativa del sistema de regulación cardiovascular (Glass, 2001; Glass, 2009; Buchman, 2002).

El ejemplo más destacado de tales perturbaciones es la actividad respiratoria, la cual induce mecánicamente las variaciones inter-latido de la presión intratorácica alterando de este modo el retorno venoso, y a partir de esto la **PAM** y la **PADe**. La actividad respiratoria también perturba directamente la **FC** vía el acoplamiento neural entre los centros de control de la respiración y de la **FC** en el cerebro (Saul y Cols., 1991). Estas variaciones en la **FC** modulan adicionalmente la **PADe** y la **PAM**, compensando el efecto mecánico que induce el cambio en la **PAD**; es decir, el propósito de los mecanismos de acoplamiento neural puede ser mantener la **PADe** y la **PAM** en función a la respiración.

Otro ejemplo de perturbación en reposo es la autorregulación del lecho vascular local, el cual altera la **RVS** latido a latido y por lo tanto a la **PAM** y a la **PADe**: El hecho de que la **PAM** y la **PADe** cambien sucesivamente, induce variaciones compensatorias de la **FC**, el **VS** y la **RVS** vía el sistema barorreflejo arterial y cardiopulmonar.

Lo anterior muestra que una alternativa atractiva para evaluar la función regulatoria neural es el estudio de las fluctuaciones latido a latido en las señales cardiovasculares (análisis cuantitativo de corto plazo).

Existen diferentes métodos para la evaluación clínica del control cardiovascular autonómico en el embarazo, la mayoría de naturaleza no invasiva. Tienen la ventaja de minimizar el riesgo para la madre y el feto y la posibilidad de realizar mediciones repetidas durante el embarazo. Uno de sus objetivos es detectar tempranamente en el embarazo

diferencias en el control cardiovascular autonómico entre mujeres que tendrán un embarazo normal y mujeres que desarrollarán embarazos patológicos.

Se han utilizado principalmente dos métodos para evaluar la función del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva: 1) El análisis de la variabilidad espontánea de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea a partir de registros de frecuencia cardíaca y presión sanguínea; 2) Pruebas reflejas cardiovasculares, en donde se analiza la respuesta de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca a una variedad de pruebas fisiológicas.

Es importante no perder de vista que aunque los métodos no invasivos en el embarazo tienen la ventaja de minimizar el riesgo para la madre y el feto, la información que proporcionan es limitada, debido a que la regulación autonómica de la presión sanguínea puede ser afectada a varios niveles entre el hipotálamo y la periferia. Por ejemplo, una estimulación desde el seno carotideo y en otras terminales aferentes puede ser integrada a nivel cortical, límbico, hipotalámico (en la parte anterior y las partes posterolaterales), mesencéfalo y centros medulares, para dar una respuesta coordinada de los nervios parasimpáticos y simpáticos al corazón y los vasos sanguíneos (Blessing, 2004; Dampney y Cols., 2002; Guyenet, 2006; Brooks y Cols., 2010).

La mayoría de las pruebas reflejas cardiovasculares clásicas proveen información sobre la integridad completa del arco baroreflejo. Una evaluación indirecta acerca del complejo lazo reflejo cardiovascular la proveen los nervios autonómicos, así como la capacidad de respuesta de los órganos y la hemodinámica circulante. La integridad central y aferente del arco baroreflejo no se puede evaluar directamente. El enfoque común es valorar la integridad de las vías eferentes, si éstas son normales, o existe daño, la perturbación se supone que se ubica en el sitio aferente o central del arco baroreflejo arterial (Rang y Cols. 2002).

La integridad de las vías eferentes simpática y/o parasimpática, se puede analizar al evaluar las respuestas de la presión sanguínea y/o la frecuencia cardíaca a la estimulación de estas vías con estímulos aferentes que no sean la presión sanguínea. Son

procedimientos selectivos de estrés fisiológico para probar las vías eferentes simpáticas, por ejemplo, colocar la mano sobre agua helada o con ejercicio, tal como en el ejercicio isométrico de mano (apretón (“handgrip”) isométrico) (Rang y Cols., 2002). La evaluación selectiva de vías eferentes cardiacas vagales se puede desarrollar con la maniobra de respiración controlada. Se ha evaluado la integridad completa del arco baroreflejo al analizar la respuesta de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea en la postura ortostática o en el esfuerzo de valsalva. Otro método es el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (intervalo R-R) y de la presión arterial sistólica. Estos métodos proporcionan índices de regulación neural simpático y parasimpático, y del balance entre la modulación cardiovascular simpática y parasimpática (Pagani y Cols., 1997, Parati y Cols., 2006).

Los métodos que se usan con más frecuencia para investigar el control cardiovascular autónomo en mujeres embarazadas se muestran en la Tabla 2 y son la prueba de estrés ortostático, la maniobra de valsalva, la prueba con agua helada, la prueba de apretón isométrico, la prueba de respiración profunda y el análisis espectral.

Tabla 2. Métodos no invasivos de prueba de la función autonómica.

Métodos no invasivos	Función autonómica
Análisis del espectro en potencia	Sensibilidad barorefleja completa Control eferente simpático y parasimpático
Prueba de estrés ortostático	Integridad barorefleja completa
Maniobra de valsalva	Integridad barorefleja completa
Prueba presora fría	Vía eferente simpática
Prueba de apretón isométrico	Vía eferente simpática
Prueba de respiración profunda	Vía vagal eferente

2.3.1.- Espectro de potencia durante respiración espontánea y controlada.

El análisis del espectro de potencia de las oscilaciones de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca se divide en tres regiones: 1) **frecuencias muy bajas** (por sus siglas en inglés **VLF**) debajo de 0.04 Hz o un periodo de 20 s; 2) **frecuencias bajas** (por sus siglas en inglés **LF**) alrededor de 0.1 Hz (0.04-0.15 Hz) o un periodo de 10 s y 3) En **frecuencias altas** (por sus siglas en inglés **HF**) cerca de la frecuencia respiratoria, principalmente 0.25 Hz (0.15 a 0.4 Hz) o un periodo de 4 s. La potencia en la región de **HF** se debe principalmente a la actividad del nervio vago, ya que casi desaparece después de la administración de dosis altas de atropina (Eckberg, 1997; Montano y Cols., 1998; Eckberg, 2000). La región alrededor de 0.1 Hz (**LF**) se produce por oscilaciones de baja frecuencia de la presión sanguínea mediadas por la actividad simpática, y oscilaciones de baja frecuencia de la frecuencia cardíaca mediadas por la actividad combinada vagal y simpática que inciden en el nodo sinusal (Robbe y Cols., 1987). Las variaciones más lentas en 0.04 Hz (**VLF**) se deben a diversos mecanismos de regulación, tales como la quimiorrepción y la regulación de temperatura (Taylor y Cols., 1998).

A partir del análisis espectral de la **variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)** y de la **variabilidad de la presión arterial (VPA)**, se puede obtener una evaluación cuantitativa de la ganancia total del mecanismo baroreceptor. La ganancia se calcula a partir de la raíz cuadrada de la relación entre la potencia del periodo cardíaco y la potencia de la presión arterial, en correspondencia a cualquier componente **LF** o **HF**.

La frecuencia respiratoria y un cambio en la postura tienen un efecto significativo sobre las mediciones derivadas del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea. Una frecuencia respiratoria baja (en o por debajo de 10 respiraciones/minuto) se asocia con un incremento en la potencia de las frecuencias altas (Eckberg, 2003). Un cambio de la posición supina a la posición vertical se acompaña con un aumento en las oscilaciones de baja frecuencia (Sanderson y Cols., 1996).

Durante el embarazo en reposo y con respiración espontánea, en lo que respecta a los resultados en el análisis de la **VFC**, varios autores reportan que ésta disminuye conforme avanza la gestación (Ekholm y Cols., 1994; Stein y Cols., 1999; Kuo y Cols., 2000; Blake y Cols., 2000; Walther y Cols., 2005; Heiskanen y Cols., 2008). A partir del segundo trimestre existe una reducción significativa en la **VFC**, tanto en la **VFC** latido a latido (**raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos RR sucesivos, RMSSD**) como en la total (**raíz cuadrática media de las diferencias del intervalo RR con respecto al valor medio, RMSM**) (Ekholm y Cols., 1993, Kuo y Cols., 2000). Como se mencionó anteriormente, la frecuencia cardíaca durante el embarazo aumenta lo que pone de manifiesto la relación lineal con estas variables (RMSSD y RMSM). En el análisis espectral de la **VFC** hay una reducción en las bandas de baja y alta frecuencia. Sin embargo, no se encuentran cambios en la banda de muy baja frecuencia (Ekholm y Cols., 1992; Kuo y Cols., 2000; Walther y Cols., 2005).

La disminución en la banda de alta frecuencia de la **VFC** durante el embarazo no se explica por los cambios respiratorios inducidos por el embarazo. El volumen corriente y la ventilación pulmonar en reposo crecen durante el embarazo, pero la frecuencia respiratoria permanece sin cambio. Un aumento en el volumen corriente, eleva la **VFC**, mientras un incremento en la frecuencia respiratoria la reduce (Hirsch y Bishop, 1981). Consecuentemente, los cambios inducidos por el embarazo deberían en su caso incrementar la banda de alta frecuencia de la **VFC**, no reducirla durante la respiración espontánea (Ekholm y Cols., 1992; Ekholm y Erkkola, 1996).

En la prueba de respiración profunda, se solicita que se respire de manera profunda y uniformemente a 6 respiraciones por minuto. Esto produce grandes variaciones en la frecuencia cardíaca, las fluctuaciones en la frecuencia cardíaca causadas por la respiración son mediadas principalmente por eferentes parasimpáticas.

En la respiración profunda, la **arritmia sinusal respiratoria (ASR)** se puede utilizar como una medida de la modulación vagal cardíaca. La **ASR** está mediada por fluctuaciones cíclicas en la actividad parasimpática vagal aferente, que se sincroniza con la respiración.

La entrada aferente en la producción de la **ASR** viene de los baroreceptores arteriales sistémicos, los receptores de baja presión del corazón y los receptores de estiramiento de los pulmones. Se considera a la **ASR** como el efecto neto de la integración central de sus entradas aferentes. Una forma de evaluarla es por medio de la frecuencia cardiaca máxima y mínima durante cada ciclo respiratorio y la media de las diferencia entre la frecuencia cardiaca instantánea máxima y mínima, otra forma que se usa es evaluar el componente de alta frecuencia del espectro de **VFC**.

En mujeres embarazadas durante la respiración profunda la media de las diferencia entre la frecuencia cardiaca instantánea máxima y mínima disminuye su valor con respecto a los valores de mujeres no embarazadas, pero no de forma significativa a partir del segundo trimestre (Ekholm y Cols., 1993; Ekholm y Cols., 1994). En la **VFC** tanto **RMSSD** como **RMSM** se reducen de manera significativa a partir del segundo trimestre; sin embargo, el espectro de la **VFC** permanece sin cambio (Ekholm y Cols., 1992).

Varios factores pueden estar involucrados en estos resultados. En el embarazo la disminución en la capacidad residual funcional de los pulmones puede reducir la diferencia en el volumen respiratorio durante respiración profunda y espontánea. Además del hecho que durante la respiración profunda las oscilaciones del retorno venoso al corazón y tórax pueden estar aumentadas, debido a los cambios en las presiones torácico-abdominales. Estos factores pueden cambiar la salida neural aferente de manera diferente en mujeres embarazadas con respecto al no embarazo, y disminuir las diferencias en la **VFC** durante la respiración profunda comparada con las diferencias bajo respiración espontánea (Ekholm y Cols., 1992).

Se ha mencionado que la actividad simpática afecta la **VFC** durante frecuencias respiratorias por debajo de 0.15 Hz (Saul y Cols., 1988). Durante respiración profunda controlada, además de la disminución en la salida vagal, el aumento en la salida simpática al corazón en las mujeres embarazadas puede reducir la **VFC**. Sin embargo, la elevación en la frecuencia cardiaca no explicaría el descenso en su totalidad **RMSSD** y **RMSM**, ya que la diferencia entre embarazo y no embarazo persiste aun después de la normalización con la

frecuencia cardiaca en reposo, durante el análisis en el dominio del tiempo (Ekholm y Cols., 1992; Ekholm y Cols., 1994; Ekholm y Erkkola, 1996).

El cambio significativo que se observa en la **HF** de la **VFC**, durante respiración espontánea, con tendencia a una disminución conforme el embarazo avanza, puede sugerir el retiro del tono vagal. También hay investigaciones que proponen como una causa el aumento del nodo sinoauricular asociado con la expansión de volumen sanguíneo observado en el embarazo, pues Horner y Cols. (1996) encontraron cambios similares en la **HF** con el alargamiento del nodo seno-atrial en modelos animales. Aunque es poco probable que esto explique completamente los cambios en la **VFC**, la expansión de volumen asociada con el embarazo ocurre desde el inicio del embarazo y hasta cerca de la semana 20 de gestación, con cambios menores hasta muy avanzado el embarazo. Los cambios en la **VFC** que han observado entre el primer y tercer trimestre ocurrieron cuando el volumen intravascular fue relativamente constante, aunque en expansión se les compara con los estados de no embarazo y postparto (Ekholm y Erkkola, 1996).

Ekholm y Cols. (1993) consideran que durante respiración espontánea, el componente mayor de la **VFC** es la **ASR**. La reducción que se observa en la **VFC** durante el embarazo se puede originar en las entradas aferentes o en la integración central de los estímulos, pero no por una reducción en la capacidad eferente del control autonómico del corazón. Por razones mecánicas, el crecimiento de útero puede reducir el pulso del flujo venoso hacia el tórax. Esto podría reducir las oscilaciones de la distensión de la aurícula derecha y así provocar un descenso en la **VFC** durante respiración en reposo. El incremento en el volumen sanguíneo y la disminución en la resistencia vascular periférica pueden, al menos en parte, explicar las diferencias en la forma en que la descarga vagal varía con los niveles de presión sanguínea.

La disminución en la banda de baja frecuencia de la **VFC** en mujeres embarazadas sujetas a respiración espontánea comparadas con no embarazo, indica que los cambios pueden depender de las fluctuaciones en la presión sanguínea o de una respuesta alterada de la frecuencia cardiaca a estas fluctuaciones en el embarazo. Sin embargo, la

reducción de la presión arterial en el segundo trimestre de embarazo no debería afectar directamente la **VFC**, ya que los baroreceptores se adecuan a los nuevos niveles de presión sanguínea (Ekholm y Cols., 1993).

Kuo y Cols. (2000) realizaron estudios de la **VFC** en mujeres embarazadas en reposo en cada trimestre de gestación, en tres posiciones distintas, supina, decúbito lateral derecho e izquierdo. En coincidencia con González-Camarena y Cols. (1999), encontraron que en el primer trimestre de embarazo la actividad del **SNA** se desplaza, con respecto al no embarazo, a una mayor modulación vagal y menor modulación simpática, en las tres posiciones, con mayor énfasis en la posición supina (González-Camarena y Cols., 1999; Kuo y Cols., 2000).

En estudios realizados en hombres y mujeres no embarazadas se demostró que se puede inducir una mayor modulación vagal y una menor simpática al colocarse en una posición en decúbito lateral derecho o izquierdo comparada con la posición supina (Kuo y Cols., 1997; Chen y Cols., 1999a; Chen y Cols., 1999b). Existe la posibilidad de que un retorno venoso mayor y una carga de trabajo menor al corazón, en la posición en decúbito lateral, pudieran ser los responsables de esta respuesta del **SNA**. Si el aumento vagal y la supresión simpática que se presentan en el primer trimestre del embarazo se deben principalmente a un mayor retorno venoso como resultado del ascenso del volumen, y a una carga menor de trabajo al corazón causado por una reducción de la resistencia vascular, el efecto de la posición en decúbito lateral derecho en el primer trimestre podría ser menos evidente con respecto al no embarazo.

Esta puede ser la razón por la cual la actividad del **SNA** en el primer trimestre es significativamente diferente con respecto a las no embarazadas en la posición supina, pero no en la posición en decúbito lateral derecho e izquierdo. Kuo y Cols. (2000) sugieren que los siguientes factores pueden ser los responsables de dichos cambios en el embarazo:

- el incremento substancial en el **VS** durante el embarazo,

- la reducción en la **PAM** que empieza durante el primer trimestre y llega a su punto mínimo a la mitad del embarazo (Moutquin y Cols., 1985; Robson y Cols., 1989; Macgillivray y Thomas, 1991).
- la compresión aortocaval que es aún despreciable en el primer trimestre
- los factores psicológicos y mentales que en esta etapa pueden influir en la actividad del **SNA** en la mujer embarazada

En el segundo trimestre de embarazo, aunque la potencia espectral absoluta de la **VFC** se encuentra disminuida, la potencia espectral relativa de la **VFC** no es significativamente diferente con respecto a los controles de no embarazadas. Kuo y Cols. (2000) señalan que esto se puede explicar por el efecto benéfico del embarazo sobre el **SNA** en el primer trimestre en el que se “prepara” a la compresión aortocaval que causará el crecimiento progresivo del útero en el segundo trimestre. Conforme la edad gestacional se incrementa, la compresión aortocaval causada por el alargamiento del útero compromete el retorno venoso y el gasto cardíaco, lo que provoca un desplazamiento en la actividad del **SNA** a una mayor modulación simpática y una menor parasimpática en el tercer trimestre de embarazo (Eneroth-Grimfors y Cols., 1994; Kuo y Cols., 2000; Heiskanen y Cols., 2008).

Los hallazgos de Kuo y Cols. (2000) mostraron que los **porcentajes de cambio de la potencia espectral normalizada de alta frecuencia al pasar de la posición supina a decúbito lateral derecha ($nHFP_{R/S}$) e izquierda ($nHFP_{L/S}$)** tienen una correlación negativa con la **potencia espectral de altas frecuencias normalizada en posición supina ($nHFP_S$)**. Dichos autores también mencionan que al cambiar de posición, la potencia de altas frecuencias de la posición decúbito lateral derecho o izquierdo fue mayor con respecto a la posición supina, lo cual refleja una modulación simpática mayor y vagal menor en la posición supina. Por lo que se puede asumir que la posición en decúbito lateral resulta benéfica, especialmente en el segundo y tercer trimestre. Además en el tercer trimestre, la liberación de la compresión aortocaval al asumir la posición en decúbito lateral puede

ser la responsable de la pendiente mayor en la recta de regresión entre $nHFP_{R/S}$ y $nHFP_{L/S}$ con respecto a $nHFP_S$.

Por lo tanto Kuo y Cols. (2000) concluyen que existen cambios bifásicos en la actividad del **SNA** durante el embarazo, desplazándose significativamente de una menor actividad simpática y una mayor actividad parasimpática en el primer trimestre a una mayor actividad simpática y una menor actividad vagal en el tercer trimestre. El balance entre los cambios hemodinámicas del embarazo y la compresión aortocaval causada por el crecimiento del útero posiblemente sean los responsables de estos cambios (Kuo y Cols., 2000).

En registros Holter de 24 Hrs en el primer trimestre y en el tercer trimestre de gestación, los reportes indican que la modulación autonómica cardíaca y la respiración se alteran en el embarazo normal con respecto a sus valores previos al embarazo, con los cambios más grandes llevándose a cabo al inicio de la gestación (Stein y Cols., 1999).

La mayoría de los cambios que se registraron ocurrieron durante la noche (media noche a 6:00 AM), y presentaron un 86% de cambio total en la desviación estándar de los intervalos latido a latido, en la sexta semana de embarazo. La frecuencia cardíaca en registros por la noche se elevó significativamente al inicio del embarazo y el aumento (6 latidos/min o casi 10%) fue estadísticamente significativo y representó casi el 55% del incremento total de 11 latidos/min. La frecuencia cardíaca por la noche es similar a los valores de laboratorio en la posición supina. Así, ya que el gasto cardíaco se aumenta en un 22% en la semana 8 de gestación, es posible que el incremento en la frecuencia cardíaca sea el responsable de casi la mitad de este aumento.

Estos autores encuentran que por la noche hay un incremento significativo en la frecuencia respiratoria entre no embarazo e inicio del embarazo, posteriormente existe una reducción en la frecuencia respiratoria conforme avanza la gestación, lo que tiene diferencias significativas con respecto al inicio del embarazo. El resultado contrasta con la mayoría de los estudios, que indican que la frecuencia respiratoria no cambió. Sin

embargo, el primer registro de Stein y Cols. (1999) se realiza en la semana 6, a diferencia de la mayoría de los estudios que empiezan alrededor de la semana 10 de gestación.

En el análisis de los registros de 24 Hrs y los registros por la noche, Stein y Cols. (1999) encuentran que los índices de la **VFC** desde etapas tempranas del embarazo son menores con respecto a no embarazo. Reportan una mayor variación en los efectos del embarazo sobre el control cardiovascular autonómico interindividuo, vinculándolo a la diferente respuesta cardiorrespiratoria durante el embarazo, así como a los cambios en el volumen sanguíneo que es altamente variable entre mujeres embarazadas (Stein y Cols., 1999).

En lo que respecta a la **variabilidad de la presión sanguínea (VPA)** en reposo, se encontró un aumento en la **VPA** total en la posición supina conforme el embarazo progresa (la diferencia es significativa en el tercer trimestre con respecto al primero); se invierte a valores de no embarazo en el periodo postparto, al igual que los cambios en la **HF** de la **VFC** en la posición supina. Esto sugiere que si las modificaciones están relacionadas con el control nervioso autonómico, éstas deberían regresar a su estado previo al embarazo cerca de la semana 6 postparto (Blake y Cols., 2000).

El aumento en la **VPA** y la disminución en **VFC**, que se ven conforme el embarazo avanza son consistentes con la caída que se observa en la **sensibilidad barorefleja (SBR)** total, en la **LF** y en la **HF** en la posición supina, esto se relaciona con un retiro del tono vagal, más que un aumento en el tono simpático (Blake y Cols., 2000; Voss y Cols., 2000; Moertl y Cols., 2009). Es importante mencionar que el reajuste de la **SBR** central o periférica puede ocurrir independientemente de los cambios en la presión sanguínea, debido a factores neurohumorales y paracrinós asociados con el embarazo. El aumento en los niveles de **Ang II** es común durante el embarazo normal, y se ha encontrado que la **Ang II** puede inhibir la actividad cardíaca vagal periférica, y puede tener un efecto selectivo sobre el baroreflejo arterial vía los mecanismos del sistema nervioso central (Guo y Abboud, 1984).

2.3.2.- Estrés ortostático.

En las pruebas de estrés ortostático, después de 5 a 10 minutos en posición supina en reposo, los sujetos se ponen de pie y permanecen en esta posición por al menos 2 minutos. En los ajustes a corto plazo al estrés ortostático se distingue una reacción inicial (30 segundos) y una respuesta en estado estable (después de 1-2 minutos de posición ortostática).

Después de ponerse de pie, la frecuencia cardiaca (**FC**) se incrementa a los 3 s debido a un efecto reflejo, el segundo incremento más gradual de la **FC** es dentro de los siguientes 5 s, y resulta de un efecto dual de inhibición parasimpática y activación simpática. Posteriormente se presenta una disminución rápida de la **FC** que se asocia con la recuperación de la presión arterial y se debe a la rápida inhibición vagal mediada a través del baroreflejo.

El aumento en la presión arterial sanguínea, después de ponerse de pie, se produce por la compresión de los vasos de las piernas por lo que el aumento en la presión abdominal, causa un desplazamiento de sangre hacia el corazón. Esto provoca un reflejo inicial de disminución del tono vasoconstrictor y una caída de la presión sanguínea. Esta caída en la presión sanguínea provoca vasoconstricción mediada por el simpático, por lo cual la presión sanguínea se recupera y algunas veces se rebasa. Después de alrededor de 1 minuto se alcanza el reajuste.

La respuesta de la frecuencia cardiaca a estrés ortostático durante la reacción inicial se puede cuantificar por medio del **incremento en la frecuencia cardiaca inicial (ΔHR_{max})**, la cual se establece a partir de la diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y la promedio; y por la bradicardia relativa, que se obtiene a partir de la razón entre la frecuencia cardiaca máxima y mínima ($HR_{m\acute{a}x/m\acute{i}n}$).

La ΔHR_{max} y la razón $HR_{m\acute{a}x/m\acute{i}n}$ están mediadas principalmente por la acción vagal y pueden ser utilizadas para medir su integridad funcional. El mantenimiento de la presión sanguínea después de 1 a 2 min en posición de pie (estado estable temprano), depende

predominantemente de un aumento en la actividad del sistema simpático. El incremento en la frecuencia cardiaca en ese momento da una indicación de la disminución vagal y el aumento de la actividad eferente simpática al nodo sinusal.

Al realizar las pruebas ortostáticas a lo largo del embarazo diferentes autores encontraron que la respuesta hemodinámica cambia durante el primer trimestre de embarazo. En mujeres con embarazos normales, en la fase inicial, la respuesta a la bradicardia disminuye, en comparación con la de mujeres no embarazadas. En estado estable, hay una mayor diferencia en la presión sanguínea diastólica en mujeres con embarazo normal con respecto a mujeres no embarazadas (Ekholm y Cols., 1993; Blake y Cols., 2000). En la reacción inicial la ΔHR_{max} no cambia, pero la respuesta bifásica de la frecuencia cardiaca se reduce, lo que implica que disminuye la inducción barorefleja que baja la frecuencia cardiaca (Ekholm y Cols., 1993; Blake y Cols., 2000).

Es posible que lo anterior se deba a la disminución en la sensibilidad barorefleja, que se desarrolla en etapas tempranas del embarazo, además de que el incremento en el volumen sanguíneo puede contribuir a mitigar la respuesta de la frecuencia cardiaca, ya que se reduce la caída del retorno venoso y el volumen latido al ponerse de pie.

La reacción inmediata de la presión sanguínea en mujeres embarazadas es diferente a la condición de no embarazo desde el primer trimestre. Al ponerse de pie, la presión sistólica aumenta durante el embarazo, a diferencia de antes del embarazo en donde disminuye. Por otra parte, la presión diastólica tiene un incremento mayor en el embarazo en comparación con el estado de no embarazo (Ekholm y Cols., 1994; Blake y Cols., 2000).

El incremento de la actividad eferente simpática a los vasos sanguíneos que induce la posición vertical puede explicar el aumento en la presión sanguínea después de ponerse de pie, también se puede deber a la pequeña disminución en el volumen latido en la posición de pie o al incremento en el volumen sanguíneo.

Durante la prueba ortostática prolongada, la respuesta de reducción en el gasto cardiaco se presenta en el primer y segundo trimestre de embarazo de manera similar a la encontrada en la condición de no embarazo. Sin embargo, en el tercer trimestre se tiene un descenso menor. La vasoconstricción inducida por la prueba ortostática disminuye en el embarazo, lo cual ocurre tanto en la resistencia sistémica como en la pulmonar (Clark y Cols., 1991).

En la prueba de estrés ortostático, se observa un 54% de aumento en la resistencia vascular pulmonar en comparación con el 9% de aumento en la resistencia vascular sistémica, sin cambios en la presión arterial pulmonar y en la presión arterial media. Después del embarazo, durante la prueba ortostática, la presión arterial media y la presión arterial pulmonar media se mantienen, esto se produce a expensas de un incremento importante en la resistencia vascular sistémica (42%) y en la resistencia vascular pulmonar (106%). Una razón de cambio tan grande no se observa durante el embarazo (Clark y Cols., 1991).

El aumento de la resistencia vascular pulmonar necesario para mantener la presión arterial pulmonar durante la caída del gasto cardiaco es proporcionalmente mayor que el aumento de la resistencia vascular sistémica para mantener la presión arterial media con el mismo descenso en el gasto cardiaco. Esto lo observaron Clark y Cols. (1991) durante y después del embarazo. Así el efecto estabilizador de incrementar el volumen durante el embarazo es relativamente mayor que los efectos opuestos de aumentar la capacitancia venosa y disminuir la resistencia vascular sistémica en no embarazo (Clark y Cols., 1991).

Estos cambios dan cuenta de la naturaleza extremadamente lábil de la resistencia vascular pulmonar en contraste con la resistencia sistémica durante el embarazo. Tales características son esenciales para el imperativo fisiológico de evitar desajustes en la perfusión ventilatoria sobre una base minuto a minuto, y para lograr en la parte superior de los pulmones una incorporación apropiada de vasos no perfundidos, de acuerdo a un siempre cambiante entorno fisiológico. Esto puede ayudar a explicar porque las mujeres con resistencia vascular pulmonar fija e hipertensión pulmonar, frecuentemente toleran

muy poco las fluctuaciones hemodinámicas asociadas con el embarazo y parto (Clark y Cols., 1991).

Así, los síntomas de síncope son frecuentes hasta el primer tercio del embarazo, en comparación con el estado de no embarazo. La hipotensión ortostática se observa a menudo, especialmente durante el primer trimestre de embarazo.

La presión venosa permanece prácticamente sin cambio después de ponerse de pie tanto al final del embarazo como en postparto. En la condición de no embarazo la posición de pie provoca una caída significativa en el volumen sanguíneo central. Durante la segunda mitad del embarazo este descenso no es significativo; el efecto estabilizador de un aumento en el volumen intravascular parece contrarrestar el efecto contrario de la mayor capacitancia venosa y de la reducción de la resistencia periférica total.

Los cambios en la presión arterial media que ocurren al ponerse de pie no están afectados durante el embarazo. En un estudio transversal, al final del embarazo, se observó una disminución en la presión arterial media al compararla con la ausencia de variaciones en la presión arterial en mujeres no embarazadas. La mayoría de los reportes señalan que tanto la presión sistólica como la diastólica cambian en la misma forma en embarazo y no embarazo durante el estrés ortostático. Aunque los cambios promedio en la presión sistólica y diastólica, que ocurren en la prueba ortostática, permanecen relativamente constantes a través del embarazo, la variación individual de la presión sanguínea es mayor en embarazo que en mujeres no embarazadas (Elkholm y Erkkola, 1996).

Hay reportes de que al final del embarazo, el incremento de la noradrenalina en el plasma después de la posición de pie se mitiga y el aumento en la concentración de adrenalina en plasma es similar al encontrado en postparto. Durante la prueba ortostática, en un estudio en el que se comparó la respuesta a la adrenalina en seis mujeres en la semana 36 de embarazo con seis mujeres no embarazadas se encontró que la adrenalina circulante disminuye en el embarazo en comparación con su elevación en mujeres no embarazadas. (Whittaker y Cols., 1985)

La reducción en la respuesta simpático adrenal ante el estímulo ortostático se puede deber a la expansión del volumen sanguíneo, que ayuda a mantener el retorno venoso, y a la reducción en la sensibilidad al estímulo vasoconstrictor. En la etapa temprana del tercer trimestre (semanas 29 a 31) las concentraciones de adrenalina y noradrenalina en plasma aumentan a una concentración similar a postparto.

No obstante la mitigación del efecto de la noradrenalina, esto implica una mayor estabilidad hemodinámica en respuesta al estrés ortostático durante el embarazo. Es importante señalar que se encontró que el gasto cardíaco durante la fase final del embarazo es más bajo en la posición de pie que en la posición supina (Clark y Cols., 1991). El gasto cardíaco en posición supina tiene una caída significativa en la última fase del embarazo, como resultado de una reducción del retorno venoso, a causa de la compresión aortocaval por el útero. El cambio real depende parcialmente del grado de circulación colateral paravertebral para regresar sangre de las extremidades inferiores y pelvis hacia el corazón. Kerr y Cols. (1964) demostraron que la vena cava inferior estaba parcialmente ocluida al final del embarazo en la posición supina, Bieniarz y Cols. (1966) utilizaron la medición simultánea de la presión en la arteria braquial y femoral, encontraron que la aorta también se comprime en la posición supina al final del embarazo. Bieniarz y Cols. (1968) por medio de angiografía observaron que al final del embarazo el útero de las mujeres embarazadas comprime la aorta.

Cuando se compara el espectro de la VFC obtenido con la mujer sentada en una silla con respecto al registrado con la mujer recostada en una cama en posición supina, Chen y Cols. (1999a) reportaron en mujeres embarazadas entre las semanas 30 a 38 de gestación un cambio significativo en la actividad nerviosa autónoma con respecto a mujeres no embarazadas. Consideran que el análisis de **VFC** fue más sensible que las mediciones de presión sanguínea para evaluar la compresión aorto-caval, ya que la presión sanguínea disminuyó menos en la mujer embarazada (-1.5%) que en la mujer no embarazada (-6.5%).

Chen y Cols. (1999b) sugieren que la respuesta autonómica a la compresión aortocaval es incrementar la actividad simpática, lo que aumenta la resistencia de los vasos sanguíneos y mantiene así la presión sanguínea. En coincidencia con lo descrito con anterioridad, cuando se analiza el espectro de la VFC en la posición supina y en decúbito lateral, la mujer al final del embarazo presenta una menor actividad vagal y un mayor balance simpático-vagal, mientras que tres meses después tiene una mayor actividad vagal y un menor balance simpático-vagal. La compresión aortocaval puede ser la responsable del cambio en la respuesta del sistema autónomo (Chen y Cols., 1999b).

Blake y Cols. (2000) estudiaron el espectro de la **VFC** durante la prueba ortostática, en el primer trimestre para la **variación entre posición supina y posición de pie ($\Delta_{sup/pie}$)**, encontrando que todas las bandas tienen un comportamiento semejante a no embarazo. La potencia total y la **HF** normalizada disminuyen de manera significativa y la **LF** normalizada crece de manera significativa. Para el segundo trimestre, el comportamiento de $\Delta_{sup/pie}$ en la potencia total cambia; en lugar de disminuir se incrementa, aunque no de manera significativa, a causa del aumento en la banda de **VLF**, la banda de **LF** y **HF** tienen un comportamiento semejante al primer trimestre, pero el nivel de $\Delta_{sup/pie}$ deja de ser significativa. En el tercer trimestre, los resultados son semejantes al segundo trimestre, salvo que la $\Delta_{sup/pie}$ en la banda de **LF** casi desaparece.

La **VPA** durante todo el embarazo tiene un comportamiento muy semejante a la condición de no embarazo. No presenta diferencias significativas entre las posiciones. La **sensibilidad barorefleja (BRS)** en el primer trimestre también tiene un comportamiento semejante. A partir del segundo trimestre la $\Delta_{sup/pie}$ para la **BRS** total, la **BRS LF** y la **BRS HF** deja de ser significativa, en particular en la **LF** la diferencia casi desaparece. Blake y Cols. (2000) sugieren que la reducción en la banda de **LF** a partir del segundo trimestre, y de manera aguda en el tercer trimestre, se debe a una disminución del tono simpático al final de la gestación (Blake y Cols., 2000). Pero esto es claramente contradictorio con diferentes trabajos que hemos mencionado anteriormente.

La prueba ortostática con inclinación de 70° induce un incremento marcado en la frecuencia cardiaca con pequeños cambios en la presión sanguínea y la resistencia periférica durante el tercer trimestre de embarazo al compararse con tres meses después del embarazo. De manera global, durante la inclinación, se reduce la respuesta circulatoria en esta etapa del embarazo (Heiskanen y Cols., 2008).

En los parámetros de la **VFC** en el tercer trimestre, durante la prueba ortostática hay cambios en la actividad parasimpática y el balance simpático-vagal, caracterizados por un aumento en la potencia total y en la **VLF**, una disminución en la **HF**, y prácticamente sin cambios en la **LF**. Estudios de la concentración de noradrenalina en plasma en respuesta a inclinación dan resultados similares. En la mujer embarazada se reduce su respuesta simpaticoadrenal a estrés ortostático (Nisell y Cols., 1985). De acuerdo al aumento en la **VFC** global en respuesta a la prueba ortostática, parece entonces que es posible mantener la homeostasis circulatoria sin una desactivación parasimpática importante (Elkholm y Erkkola, 1996; Heiskanen y Cols., 2008).

Elkholm y Erkkola (1996) consideran que la respuesta descrita de la frecuencia cardiaca al estrés ortostático en el primer trimestre implica que el sistema cardiovascular se encuentra en el proceso de adaptación al embarazo. El incremento en el volumen sanguíneo mejora la estabilidad hemodinámica, especialmente durante el segundo trimestre de gestación. Ya que la incidencia de abortos espontáneos, neonatos con bajo peso al nacer y mortalidad natal se incrementa en mujeres con mala regulación ortostática, la estabilidad hemodinámica parece contribuir a mantener un flujo sanguíneo uteroplacental que no compromete al feto ni a su bienestar.

2.3.3.- Maniobra de valsalva

En la maniobra de valsalva las presiones intra-abdominales e intra-torácicas se incrementan abruptamente por la espiración forzada contra una resistencia. Al soplar a través de una boquilla, con una pequeña fuga de aire que previene que se cierre la glotis,

se mantiene la presión en las vías respiratorias que se transmite al tórax. El incremento de la presión intra-torácica causa una disminución del retorno venoso en la aurícula derecha, lo que provoca una caída de la presión arterial. Una caída grave de la presión arterial se impide por una vasoconstricción barorefleja mediada por un aumento de la actividad simpática. La frecuencia cardíaca se eleva para preservar el gasto cardíaco, la cual es mediada tanto por retiro vagal como por el incremento de la salida simpática al nodo sinusal. Después del esfuerzo, aumenta el retorno venoso abruptamente, debido a que el lecho vascular está aún en vasoconstricción, lo que provoca que la presión sanguínea se rebase, y causa una respuesta mediada vagalmente que provoca bradicardia (Junqueira, 2008).

La respuesta de la frecuencia cardíaca que causa la maniobra de Valsalva se puede cuantificar por medio de la razón de taquicardia (expresada como la relación entre la frecuencia cardíaca máxima durante el esfuerzo y la frecuencia cardíaca 30 a 15 segundos antes del esfuerzo) y de la razón de Valsalva (expresada como la relación entre la frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca mínima) (Junqueira, 2008).

La elevación de la presión arterial después del esfuerzo de Valsalva proporciona una estimación aceptable de la respuesta del sistema nervioso simpático y de la integridad de los mecanismos de control simpático-baroreceptor (Junqueira, 2008).

La sensibilidad barorefleja (**BRS**) en Valsalva se puede definir como el cambio en el intervalo interlatido por unidad de cambio en la presión sanguínea sistólica (ms/mmHg) cuando se rebasa la presión sanguínea después del esfuerzo (fase 4 de la maniobra de Valsalva) (Junqueira, 2008).

Durante el embarazo, en el segundo trimestre, la razón de Valsalva disminuye y continúa bajando hasta la semana 29 del embarazo, después de la cual se incrementa. No obstante, en el tercer trimestre su valor sigue siendo menor a la condición de no embarazo. La caída en la razón de Valsalva con el avance del embarazo puede ser una consecuencia de la adaptación fisiológica a la sobrecarga de volumen crónica (Ekholm y Erkkola, 1996).

El incremento en el volumen puede disminuir los cambios en el retorno venoso al corazón durante el esfuerzo en Valsalva, y consecuentemente reducir los cambios en la frecuencia cardiaca, además de que también podría contribuir una reducción en la respuesta barorefleja. Durante la maniobra de Valsalva hay una caída en la presión sanguínea, sin embargo, durante el tercer trimestre de embarazo la disminución es menor con respecto a las mujeres no embarazadas. Cuando el reflejo vasoconstrictor se inhibe con bloqueo epidural, la mujer embarazada tiende a presentar hipotensión y hay un retraso para alcanzar la presión arterial máxima después del esfuerzo de Valsalva. Esto muestra que el control de la presión sanguínea cambia al final del embarazo. (Souma y Cols., 1983; Ekholm y Cols., 1994)

La razón de taquicardia aumenta a partir del segundo trimestre del embarazo y se conserva así hasta el final, lo que indica una reacción taquicardica anormal al esfuerzo del soplido. Esto se debe probablemente a la reducción de la resistencia periférica durante el embarazo (Ekholm y Cols., 1993).

Se ha mostrado que la posición del cuerpo afecta la respuesta cardiaca a la maniobra de Valsalva. En posición semiacostada, el útero en crecimiento puede disminuir el retorno venoso y el gasto cardiaco, lo cual atenuará la bradicardia refleja y disminuirá la razón de Valsalva en la mujer embarazada.

2.3.4.- Ejercicio estático isométrico.

Durante la prueba de ejercicio estático isométrico (“handgrip” isométrico) se aprieta un dispositivo sensible a la presión con la mano dominante por 3 minutos; únicamente se usa el 30% de la fuerza voluntaria máxima predeterminada. Durante el ejercicio isométrico, la presión sanguínea sistólica y diastólica y la frecuencia cardiaca se incrementan gradualmente, e inmediatamente después de terminar el ejercicio la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca caen abruptamente a sus niveles basales (Lind y McNicol, 1967).

Los responsables del ajuste cardiovascular al ejercicio isométrico son dos mecanismos estáticos. Uno es el aumento en la presión sanguínea, que ocurre principalmente por el incremento en la actividad simpática a los vasos sanguíneos debido a la activación de los aferentes musculares químicamente sensibles (reflejo del metabolismo muscular). Y otro es el incremento en la frecuencia cardiaca, que ocurre principalmente a través de la disminución en la actividad parasimpática en el nodo sinusal debido a comandos centrales, y también vía la actividad simpática por medio del reflejo metabólico muscular (Ekholm y Erkkola, 1996).

En estudios longitudinales, que iniciaron antes del embarazo, se ha mostrado que la respuesta de la frecuencia cardiaca a “handgrip” isométrico no se altera. El incremento en la frecuencia cardiaca en la prueba de “handgrip” isométrico se debe al retiro vagal y al aumento de la actividad nor-adrenérgica simpática (Ekholm y Cols. 1994).

Nisell y Cols. (1985) realizaron la prueba de “handgrip” isométrico en mujeres en el tercer trimestre de embarazo, y posteriormente en el postparto. Encontraron una respuesta hemodinámica similar, así como niveles de catecolaminas semejantes, con un incremento en el gasto cardiaco y una reducción en la resistencia vascular en el antebrazo. La respuesta en la presión sanguínea es ligeramente menor en la mujer embarazada, esto se puede deber a una respuesta contráctil disminuida en los vasos sanguíneos a noradrenalina o a un efecto antagonista de los productos de la unidad uteroplacentaria, como la progesterona (Ekholm y Cols. 1994).

2.3.5.- Respuesta presora al frío.

La prueba de respuesta presora al frío consiste en sumergir la mano hasta la muñeca en agua helada (0 a 4 °C) por 2 min. Esto provoca una vasoconstricción instantánea local y generalizada en la piel y en el músculo esquelético, que no se debe únicamente al efecto directo del frío sobre los vasos locales de la piel, sino también a la activación del dolor en médula espinal y en los reflejos hipotálamicos.

La frecuencia cardiaca se eleva, muestra un máximo en los primeros 30 segundos y regresa a sus valores control durante el segundo minuto. Debido a un incremento en la resistencia periférica total, la presión arterial aumenta con un máximo en el segundo minuto de la prueba.

Al evaluar la respuesta presora por medio del registro directo de la actividad neural simpática, la respuesta presora muestra una fuerte correlación con el aumento de la actividad neural simpática en los músculos. Esto indica que la activación de la salida vasoconstrictora simpática al músculo esquelético es un componente importante de la respuesta presora a la prueba.

El incremento en la frecuencia cardiaca está mediado por la activación simpática más que por un retiro vagal, ya que el aumento en la frecuencia cardiaca se puede suprimir con bloqueadores β -adrenérgicos.

Durante la prueba de exposición al frío, en el embarazo normal, hay una disminución en la presión sanguínea sistólica con respecto a los valores reportados en la mujer no embarazada. Sin embargo, la respuesta en la frecuencia cardiaca no se ve influida por el embarazo (Rang y Cols., 2002).

2.3.6.- Embarazos de alto riesgo.

Al tomar en cuenta que el riesgo de embarazo adverso es alto en mujeres con una historia de complicaciones previas, así como en fertilizaciones in vitro (Mabie y Cols., 1989; Antonazzo y Cols., 2004), Antonazzo y Cols. (2004) compararon los índices de **VFC** de modulación autonómica en tres grupos diferentes de mujeres embarazadas: embarazos normales, embarazos de alto riesgo (con problemas previos o fertilizaciones in vitro) y un grupo control de mujeres no embarazadas. Los resultados que encontraron indican que los índices de modulación autonómica en el primer trimestre, derivados del análisis espectral de corto plazo, son diferentes en embarazos de alto riesgo y con fertilizaciones in vitro en comparación con los embarazos normales. Y son más evidentes

cuando el embarazo presenta un resultado negativo (Antonazzo y Cols., 2004). Antonazzo y Cols. (2004) observaron un predominio de la modulación simpática y una falta de correlación entre la **VFC** y la edad gestacional, en especial, en el primer trimestre en el que la razón **LF/HF** (balance simpático vagal) fue mayor que en embarazos normales. Ellos sugieren que el análisis de corto plazo de **VFC** que se desarrolla en etapas tempranas del embarazo facilita la identificación del riesgo en mujeres para la mayoría de las complicaciones, como lo es hipertensión inducida por el embarazo, antes de que las patologías sean evidentes clínicamente.

Sus resultados demuestran la hipótesis de Easterling y Cols. (1990) que indica que las complicaciones en el embarazo por problemas de hipertensión presentan una adaptación cardiovascular incompleta desde el primer trimestre, antes de que exista una ruta clínica de esas condiciones.

Además, los cambios que se reportaron en el primer trimestre son similares a los descritos en embarazos con problemas en el parto. En embarazos en los que se manifiesta hipertensión y preeclampsia se ha reportado un incremento en ambos componentes de modulación autonómica, o una sobreactividad simpática durante el tercer trimestre (Ekholm y Cols., 1997; Yang y Cols., 2000).

Greenwood y Cols. (2001) realizaron un estudio en mujeres embarazadas sanas y mujeres con hipertensión inducida por el embarazo en el tercer trimestre; y como grupo control mujeres no embarazadas. Evaluaron la actividad postganglionar del nervio simpático, utilizando la técnica de microneurografía en el nervio ciático derecho (peroné). Como se esperaba, el grupo de mujeres con hipertensión inducida por el embarazo tuvo la presión sanguínea mayor, además de que el grupo de mujeres embarazadas sanas tuvo un valor de presión sanguínea ligeramente menor que el grupo de mujeres no embarazadas, con la frecuencia cardiaca en reposo mayor en mujeres embarazadas sanas que en mujeres no embarazadas.

El trabajo muestra que en el embarazo normal en reposo hay un aumento en la descarga neural simpática periférica que causa propiedades vasoconstrictoras. La

hiperactividad simpática ocurre en un grado mayor en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo que en mujeres embarazadas sanas. El aumento se observa tanto en la actividad de unidad simple como en las ráfagas de espigas multiunidad.

Las causas del incremento durante el embarazo descartan que sean por el peso del cuerpo, ya que al realizar el estudio seis semanas después del parto, hay una disminución significativa en la actividad simpática, llegando a valores semejantes al del grupo de no embarazadas. También descartan el control baroreflejo, ya que en el grupo de mujeres embarazadas sanas después del parto existió una reducción significativa de la salida simpática sin variaciones importantes en la presión sanguínea, y porque la sensibilidad baroreceptora refleja que se redujo, se recuperó después del embarazo.

Sugieren que el embarazo per se da como resultado hiperactividad simpática periférica. El mecanismo implica factores centrales ya que la hiperactividad no está relacionada con el control reflejo, grupo étnico, o factores constitucionales, y puede ser el mecanismo por el cual la presión sanguínea tiende a normalizarse durante el tercer trimestre del embarazo normal (Clapp y Capeless, 1997; Blake y Cols. 2000).

El incremento excesivo en la vía simpática encontrado en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo puede estar involucrado con el desarrollo de la hipertensión. De la evidencia publicada, aunque limitada, se puede especular que el incremento excesivo en la actividad central simpática encontrada en el embarazo, se relaciona con cambios hormonales. Se sabe que la activación del **SRAA** ocurre en el embarazo, y **Ang II** incrementa la actividad nerviosa simpática en el músculo. Los niveles de insulina en ayunas aumentan en el tercer trimestre en embarazos que después desarrollarán hipertensión, y la hiperinsulinemia produce activación simpática (Solomon y Cols., 1999). También hay reportes de la reducción en los niveles de vasopresina en embarazo, y se ha demostrado que la infusión de esta hormona causa una reducción en la actividad nerviosa simpática en el músculo. Posteriormente se comprobó que la actividad nerviosa simpática en el músculo es mayor en mujeres jóvenes durante la mitad de la fase lútea en comparación con la fase folicular temprana del ciclo menstrual, cuando el

estradiol y la progesterona se elevan. En el embarazo estas hormonas se elevan aún más. También hay evidencias experimentales que sugieren que los neurotransmisores centrales en la médula modulan la salida simpática, por ejemplo, el óxido nítrico (ver páginas 2-7 y 2-8), pero sus niveles a lo largo del embarazo no se han determinado (Greenwood y Cols., 2001).

Otros factores a considerar son los cambios hemodinámicos asociados con el embarazo. En particular el incremento en el volumen sanguíneo, que puede ser importante al aumentar la salida simpática y la frecuencia cardíaca a través de fibras nerviosas aferentes. Además, de acuerdo a un estudio de **VFC** con una población similar a la del estudio de Greenwood y Cols. (2001), se sugirió que el embarazo tiene una modulación simpática aumentada con respecto a la condición de no embarazo, y el incremento fue mayor en el embarazo con hipertensión (Yang y Cols., 2000).

Tal como se mencionó anteriormente la **preeclampsia (PE)** es la mayor causa de mortalidad y morbilidad materna y fetal, afecta a cerca del 3% de las mujeres embarazadas (Sibai, 2003). La etiología de la preeclampsia es compleja y no se entiende en detalle. Sin embargo, se acepta comúnmente que hay una disfunción endotelial provocada por una perturbación en la invasión trofoblástica en las arterias espirales, lo que provoca una perfusión uterina reducida, normalmente evaluada clínicamente por medio de las formas de onda del flujo sanguíneo que se obtienen por ultrasonido Doppler (Voss y Cols., 2006). No obstante, la exactitud en la predicción positiva por este método es únicamente del 20% y el vínculo entre la reducción del flujo sanguíneo uterino, patología placentaria y complicaciones en el embarazo no es tan fuerte como se pensaba.

Voss y Cols. (2006) estudiaron a **mujeres embarazadas con perfusión uterina normal y fin del embarazo normal (CON)**, **mujeres con perfusión uterina anormal y desenlace del embarazo normal (AP-NO)**; **mujeres con perfusión uterina anormal y desenlace del embarazo patológico (AP-PO)** (hipertensión, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia).

Sus resultados muestran que las mediciones basales de presión sanguínea en el embarazo normal se caracterizan por una **presión arterial sistólica (PAS)** sin modificaciones, y una **presión arterial diastólica (PAD)** elevada durante la segunda mitad del embarazo. Por el contrario **PAS** y **PAD** se encuentran elevadas en embarazos con perfusión anormal y puede ser la respuesta a un pobre desarrollo del sistema vascular para optimizar la perfusión uterina y el suministro de oxígeno al feto. La aún mayor **PAD** en embarazos con terminación patológica, especialmente durante las últimas semanas de la gestación, indican un alto grado de perturbación en el sistema vascular y el consecuente desarrollo de hipertensión o restricción en el crecimiento intrauterino o ambos.

El análisis de la **VPA** en el grupo **CON** reveló un aumento en la variabilidad de la presión arterial de muy bajas frecuencias y de bajas frecuencias durante la segunda mitad del embarazo. El incremento en la variabilidad de la presión arterial de muy bajas frecuencias puede reflejar los cambios superpuestos inducidos por el embarazo de varias sustancias vasoactivas circulantes; el aumento en las oscilaciones de bajas frecuencias son una consecuencia del crecimiento en la actividad simpática y corresponde a un realce en la actividad del nervio simpático muscular.

En **AP-NO**, no se observó la adaptación de la variabilidad de la presión arterial de muy bajas frecuencias, lo cual puede reflejar un problema en la síntesis de las sustancias vasoactivas tales como el óxido nítrico y la prostaciclina, además de que no se observa una adaptación significativa en bajas frecuencias. Los embarazos **AP-PO** mostraron una tendencia a incrementar las oscilaciones de bajas frecuencias lo que sugiere una elevación de la actividad simpática. Los estudios con microneurografía han mostrado un incremento mayor en la actividad del nervio simpático en embarazos que indujeron hipertensión comparados con embarazos normales (Greenwood y Cols. 2001). Existe un aumento en las fluctuaciones latido a latido de la presión sistólica (bRMSSD), que se relacionan como una respuesta cardiaca directa a la elevada presión sistólica, diastólica y su resultante hemodinámica, así como un aumento en la postcarga (Faber y Cols. 2004).

En embarazos **AP-NO**, en la segunda mitad del embarazo, la **SBR** no cambia significativamente. Por el contrario, **SBR** se incrementa en **AP-PO** al compararse con **CON** y **AP-NO**, lo que puede ser una consecuencia directa de una frecuencia cardiaca reducida en **AP-PO**, que permite una respuesta más importante a los cambios rápidos de la presión sanguínea (Faber y Cols., 2004; Voss y Cols., 2006).

Por otra parte, los parámetros de la **VFC** no mostraron una adaptación significativa del control de la frecuencia cardiaca en embarazos con perfusión anormal durante la segunda mitad del embarazo. La comparación intergrupo de la **VFC** entre **CON**, **AP-NO** y **AP-PO** muestra diferencias significativas desde el inicio en embarazos con desenlaces patológicos, la frecuencia cardiaca es menor y su variabilidad es significativamente mayor (**SDNN**, **RMSSD**) con respecto a embarazos con culminación normal (Walther y Cols., 2005; Voss y Cols., 2006).

La potencia de **VLF** de la **VFC** aumenta continuamente en **CON** pero no en embarazos con perfusión anormal. Se asume que la banda de **VLF** de la **VFC** refleja influencias de los procesos de termorregulación y del sistema renina-angiotensina. Esto puede ser el resultado de una respuesta vascular reducida a la angiotensina II en embarazos normales, debido a que una sensibilidad vascular mayor a la angiotensina II resultaría en una reducción del flujo sanguíneo a todos los órganos (Gardiner, 2002; Walther y Cols., 2005).

Aunque los niveles circulantes de angiotensina II pueden ser normales durante **PE**, hay estudios que indican que la sensibilidad vascular a angiotensina II se incrementa en los vasos; sin embargo, no se considera un mediador endógeno importante de la vasoconstricción o la hipertensión en la preeclampsia. Así los resultados pueden indicar que el sistema renina-angiotensina no juega un papel importante en la mediación de hipertensión producida por la reducción crónica de la presión de perfusión uterina, y por lo tanto, la **VLF** de la **VFC** no se altera en embarazos con perfusión anormal.

La perfusión uterina anormal se asocia con alteraciones en el control cardiovascular autonómico materno. Esto es evidente en la primera mitad del embarazo,

ya que las alteraciones se observan a partir de la semana 20 de gestación. La razón predominante puede encontrarse en el desarrollo de la disfunción endotelial, causada por el trastorno placentario que provoca disturbios en el balance de vasoconstrictores y vasodilatadores que inhiben las adaptaciones normales que induce el embarazo en la resistencia vascular.

Por otra parte, los cambios en la variabilidad cardiovascular en embarazos con perfusión uterina anormal pueden ser un intento para compensar la reducción en el suministro placentario y fetal. Los resultados en embarazos con terminación normal y en algunos de los embarazos con perfusión anormal, demostraron que estos mecanismos tuvieron éxito en algunos casos. Sin embargo, no pueden explicar por qué en algunos de los embarazos con perfusión uterina patológica hubo complicaciones, mientras que en otros no se presentan (Malberg y Cols. 2007).

Schobel y Cols. (1996) estudiaron a mujeres con **preeclampsia (PE)**, mujeres embarazadas normotensas y dos grupos de mujeres no embarazadas las normotensas y las hipertensas. Los estudios se realizaron entre las semanas 32 a 33 de embarazo, con las mujeres acostadas en posición de decúbito lateral izquierdo con inclinación de 30°. Se realizaron registros multiunidad de la actividad del nervio simpático postganglionar del peroné por técnica microneurográfica durante 30 minutos con registro simultáneo de presión arterial, respiración y **ECG**. También realizaron la maniobra de valsalva y por último la prueba de estrés con agua helada.

Encontraron que la razón de descarga simpática en las mujeres embarazadas normotensas no varió significativamente con respecto a las mujeres no embarazadas hipertensas y normotensas. Además, la actividad simpática fue más de tres veces mayor en **PE** que en mujeres embarazadas normotensas, y más de dos veces respecto a mujeres no embarazadas con hipertensión. La frecuencia cardiaca se modificó de manera similar en los grupos de embarazadas con respecto a las mujeres no embarazadas. Por lo que consideran que el marcado aumento en la actividad simpática en **PE** no se puede vincular con la elevación de la frecuencia cardiaca. La respuesta de la frecuencia cardiaca y de la

actividad nerviosa simpática muscular a la maniobra de valsalva no varió significativamente entre los cuatro grupos. Los incrementos en la presión arterial, frecuencia cardíaca y actividad del nervio simpático durante la prueba con agua helada no difirieron de forma significativa entre los grupos. En las mujeres con **PE**, los registros que se realizaron de 1 a 3 meses después el parto, mostraron una reducción en la presión arterial acompañada de una reducción en la actividad simpática.

Shobel y Cols. (1996) consideran que la descarga simpática vasoconstrictora sobre músculo esquelético está marcadamente elevada en mujeres con preeclampsia, pero es normal en mujeres embarazadas sanas. El aumento de la resistencia vascular periférica que se observó en la preeclampsia es mediado, al menos en parte, por un ascenso en la actividad simpática vasoconstrictora. Por lo que se considera que la **PE** es un estado de sobreactividad simpática, que se revierte cuando el embarazo termina.

Hay al menos tres mecanismos potenciales que pueden estar vinculados con esta actividad simpática; se puede deber a una reducción en la contención inhibitoria mediada por baroreceptores sobre las vías simpáticas centrales o por mecanismos neurales centrales. Alternativamente es posible que factores humorales o paracrinicos puedan actuar sobre el sistema nervioso central aumentando la actividad del sistema nervioso simpático, pues las respuestas a las pruebas reflejas cardiovasculares no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Se puede concluir que el marcado aumento en la actividad simpática muscular en pacientes con **PE** no se debe a un daño del control neural simpático que media el baroreflejo, o a un cambio sin especificidad en la respuesta refleja general. Es importante señalar que el hecho de que se incremente la actividad simpática en el músculo esquelético no necesariamente refleja el aumento en la actividad en otros órganos, incluyendo corazón y riñones (Schobel y Cols., 1996).

Eneroth-Grimfors y Cols. (1994) reportaron una reducción en la potencia de altas frecuencias al final de la gestación en mujeres con **PE** pero no lograron detectar diferencias significativas en la potencia de bajas o altas frecuencias de mujeres embarazadas comparadas con su población control de mujeres no embarazadas.

Malberg y Cols. (2007) realizaron una evaluación clínica conjunta por medio de análisis de la variabilidad cardiovascular y por la detección de problemas en la perfusión uterina por ultrasonido. Encontraron un incremento de un 70% en el valor predictivo positivo y principalmente detectaron el problema varias semanas antes de la manifestación clínica (semanas 18 a 26).

Rang y Cols. (2002) realizaron una revisión de la evaluación no invasiva del sistema de control cardiovascular autonómico en mujeres con embarazos normales y con embarazos asociados con problemas de **PE**. Al comparar el embarazo normal con respecto a mujeres que presentan **PE**, a partir del análisis espectral de **VFC** y **VPA**, no encontraron diferencias importantes; sin embargo, el índice de sensibilidad barorefleja se redujo de manera significativa en la posición supina. En estrés ortostático las mujeres preeclámpticas no mostraron diferencias tanto en la respuesta instantánea como en la respuesta en estado estable. Encontraron que la respuesta al esfuerzo de valsalva no está influenciada por la preeclampsia y que la respuesta de la frecuencia cardiaca y de la presión sanguínea al ejercicio isométrico tampoco está modificada por dicha condición. En la prueba de exposición al frío para mujeres preeclámpticas, la respuesta en la presión sanguínea es inconsistente y la respuesta en la frecuencia cardiaca no fue influida por la preeclampsia. Sus resultados indican que la respuesta a la prueba de respiración profunda no está afectada por el embarazo o **PE**. Así, los resultados semejantes entre mujeres embarazadas sanas y preeclámpticas presumen una respuesta refleja y vías eferentes intactas. Pero se ha observado, con análisis espectrales, una reducción en la sensibilidad baroreceptora en mujeres preeclámpticas comparadas con mujeres embarazadas sanas.

Esto va de acuerdo a lo reportado por Wasserstrum y Cols. (1989), que determinaron la sensibilidad barorefleja en mujeres con **PE** a partir del aumento en la frecuencia cardiaca como respuesta a una caída en la presión arterial inducida por hidralazina (droga antihipertensiva).

Esencialmente la hipertensión en humanos está caracterizada por un incremento en la actividad simpática y una disminución en la sensibilidad barorefleja. En todas las

condiciones de hipertensión el baroreflejo se reajusta hacia una presión sanguínea elevada. Esto implica que, más que oponerse a la elevación de la presión sanguínea, este mecanismo actúa para mantenerla alta. Los mecanismos reflejos pueden participar en la activación simpática que caracteriza a la hipertensión.

Finalmente, se debe mencionar que se puede discutir si el aumento en la actividad simpática, que se observó en microneurografía, representa realmente un incremento global de la actividad simpática en mujeres preeclámpticas. Como se mencionó anteriormente la microneurografía mide la salida simpática al músculo esquelético. La actividad simpática al músculo esquelético puede no reflejar la actividad simpática a otros órganos, tales como el corazón y los riñones (Rang y Cols., 2002). Desafortunadamente, la medición de la actividad simpática global, por ejemplo por medición de catecolaminas, tiene un valor limitado. Se ha demostrado que los niveles de noradrenalina plasmática son equivalentes entre mujeres con embarazos normales y mujeres con **PE**. Además, el aumento que se observó en la actividad simpática parece ser exclusivamente un incremento en el tono vasomotor. Ningún autor observa una diferencia en la frecuencia cardíaca en embarazos preeclámpticos con respecto a normales. De esta manera, el ascenso de la actividad simpática no parece que actué sobre el corazón, donde tal vez está enmascarado por el tono vagal.

2.3.7.- Pruebas durante el ejercicio

Avery y Cols. (2001) examinaron la función autonómica cardíaca en reposo y en ejercicio (intensidades arriba y abajo del umbral ventilatorio) en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, con respecto a mujeres no embarazadas. Sus resultados mostraron que la modulación parasimpática (reflejada por la reducción tanto de la relación de la potencia de la **VFC** de alta frecuencia y la potencia total, así como por la pendiente de la sensibilidad barorefleja) se reduce en reposo, y la modulación simpática (mostrada por la reducción tanto de la relación de la potencia de la **VFC** de baja frecuencia

y la potencia de alta frecuencia, como por la concentración de catecolaminas en plasma) se atenúa durante el ejercicio por arriba del umbral ventilatorio.

Estos resultados se encuentran vinculados directamente con lo que ocurre en el embarazo normal: un aumento en la frecuencia cardiaca en reposo; una respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio extremo reducida; y la reserva máxima de frecuencia cardiaca disminuida.

Sus resultados muestran que una frecuencia cardiaca mayor en reposo es resultado principalmente de una modulación parasimpática menor, que se observó tanto en posición en decúbito lateral izquierdo como con las mujeres sentadas. El indicador simpático aumenta en el embarazo en ambas posturas, sin embargo las catecolaminas no cambian.

Como ya se mencionó, después de la transición de la posición en decúbito lateral izquierdo a posición de sentada, la frecuencia cardiaca se eleva significativamente en las mujeres no embarazadas, lo que no ocurre en las embarazadas. No existen cambios significativos en los indicadores simpáticos y parasimpáticos en ambos grupos, pero sí en la pendiente de la sensibilidad barorefleja. El índice de control de la frecuencia cardiaca mediado vagalmente disminuye significativamente en ambos grupos; y se observa una interacción significativa de la postura con respecto al grupo de no embarazadas. Al parecer con este cambio, durante el embarazo se atenúan tanto el grado de modulación parasimpática como el nivel de retiro vagal.

Brooks y Cols. (1997) señalan que existe atenuación de la respuesta simpática a formas intensas de estrés ortostático al final del embarazo. Durante el ejercicio, la respuesta de ambos grupos fue cualitativamente similar, se presentó retiro vagal progresivo en la transición de reposo a ejercicio, y aumento en la actividad simpática cuando se rebasó el umbral ventilatorio. Sin embargo, la magnitud del retiro vagal en embarazo es menor con respecto a la condición de no embarazo, debido a una reducción en la línea de base de la modulación parasimpática.

De forma similar, las catecolaminas en plasma aumentan significativamente en la transición de ejercicio a ejercicio extremo en ambos grupos, pero el efecto cuantitativo es mayor en no embarazadas, y los cambios inducidos por el ejercicio en el indicador simpático no alcanzan significancia estadística.

El estudio también da evidencia de la respuesta autonómica cardíaca (indicador simpático) y simpaticoadrenal (adrenalina y noradrenalina) que disminuyen cuando realizan ejercicio arriba del umbral ventilatorio en las mujeres embarazadas y las no embarazadas. No obstante, no encontraron diferencias significativas entre grupos para la frecuencia cardíaca para 110% del umbral ventilatorio. La respuesta cardíaca autonómica reducida puede ofrecer entonces una explicación lógica mecanicista de la atenuación en la respuesta pico de la frecuencia cardíaca a la prueba de ejercicio máximo, así como de la reducción en la ganancia barorefleja cardíaca.

Se ha reportado que en mujeres embarazadas al final de la gestación la respuesta a adrenalina y noradrenalina disminuye durante el ejercicio extremo. Se afirma que la reducción de la respuesta a adrenalina puede contribuir a una menor razón de glucogenólisis hepática mediada por catecolaminas (Bonen y Cols. 1992).

El ejercicio induce una reducción de la concentración de glucosa en la sangre materna, de la utilización de carbohidratos, y de la producción de lactato durante el ejercicio máximo o cercano al máximo. Los patrones de ejercicio inducen cambios en la frecuencia cardíaca, reportándose una pendiente reducida entre la relación frecuencia cardíaca vs consumo de oxígeno latido a latido al final de la gestación. El resultado es una mezcla de una reducción de la actividad parasimpática en ejercicio medio y una mitigación de la actividad simpática durante ejercicio extremo (Avery y Cols. 2001).

En esta última sección se presentaron diferentes métodos de evaluación clínica del sistema nervioso autónomo durante el embarazo normal, en embarazo de alto riesgo y de mujeres embarazadas durante el ejercicio. Como se reporta en esta sección, estos métodos muestran limitaciones en su aplicación clínica para poder identificar un embarazo patológico (por ejemplo preeclampsia) de uno normal, dada la gran variabilidad

interindividual de la respuesta cardiovascular autonómica y el amplio intervalo de valores normales; sin embargo, su aplicación junto con otros índices permitió mejorar su capacidad de predicción de daño. Es necesario estudiar índices que nos reflejen otro tipo de información sobre el sistema de control cardiovascular autonómico de la mujer durante el embarazo, que permitan mejorar la capacidad de predicción temprana de daño. En la siguiente sección se presentan los métodos de análisis no lineal como una herramienta adicional para evaluar la dinámica del sistema de control cardiovascular durante el embarazo.

2.4.- Métodos de Análisis No Lineal.

Con el fin de contar con herramientas que nos permitan evaluar la dinámica del sistema de control cardiovascular **SCC**, éste será considerado como un **sistema complejo con dinámica no lineal (SCDNL)**. Una de las características de los **SCDNL** radica en tener varios elementos interactuando y en el que es posible que se incorporen otros, por lo que no se pueden estudiar a partir de los componentes individuales, ni tratar al sistema global en una forma modular, ya que los sistemas se caracterizan por un alto grado de conectividad y su comportamiento muestra una marcada variabilidad en el tiempo (Seely y Christou, 2000; Seely y Macklem, 2004; Goldberger, 1996; Goldberger y Cols., 2006).

Se puede presentar el caso de que los sistemas difieran en sus características individuales, pero presenten patrones de comportamiento semejantes en diferentes escalas temporales o espaciales. Un ejemplo de tales patrones de comportamiento en sistemas complejos es la fractalidad. Mandelbrot nombró a las estructuras complejas *fractales* enfatizando su carácter fragmentado (del latín *fractus*: fraccionado, roto). El concepto de fractalidad se encuentra asociado con series de tiempo que presentan características de auto-afinidad y escalamiento (Bassingthwaighte y Cols., 1994; Goldberger y Cols., 2002).

2.4.1.- Auto-afinidad y Escalamiento

Cuando se amplían las secciones de un objeto fractal, éstas son similares a las piezas más grandes o al objeto en conjunto. Si estas piezas son una réplica exacta de las otras, el fractal es exacto.

Cuando la similitud únicamente está presente en diferentes escalas entre poblaciones estadísticas de observaciones de una característica dada, la fractalidad es estadística.

Los fractales matemáticos como el conjunto de Cantor o la curva de von Koch son exactos; sin embargo, la mayoría de los objetos fractales de la naturaleza son estadísticos.

Eke y Cols. (2000, 2002) distinguen entre auto-similitud y auto-afinidad de los fractales, los objetos auto-similares son isotrópicos (el escalamiento es igual en todas direcciones); los objetos auto-afines son fractales, pero el escalamiento es anisotrópico (en una dirección la proporción o escalamiento entre objetos alargados es diferente que en otras).

Formalmente, las series de tiempo fisiológicas son estructuras temporales auto-afines, a causa de que las unidades de sus amplitudes por lo general no corresponden a una dimensión temporal (Eke y Cols., 2000). No obstante, a lo largo del texto se utilizarán los términos auto-afines y auto-similares indistintamente.

Cuando la propiedad, q , se mide en cantidades s (o con una escala s , o una precisión s), su valor depende de s de acuerdo a la siguiente relación:

$$q = f(s) \tag{1}$$

Cuando no es fractal, la estimación de q al utilizar cada vez unidades más pequeñas de medición s , convergerá a un solo valor. Para fractales, q no converge, en vez de eso exhibe una relación de escalamiento con s del tipo de ley de potencia, en donde con la reducción de s , q se incrementa sin límite

$$q = ps^\varepsilon \tag{2}$$

en la ecuación (2) p es un factor de proporcionalidad (prefactor) y ε es el exponente de escalamiento. El valor de ε se puede estimar a partir de la pendiente de la recta de regresión entre el $\log q$ versus el $\log s$:

$$\log q = \log p + \varepsilon \log s \tag{3}$$

Así el escalamiento por ley de potencia muestra una relación lineal entre el logaritmo de la función y el logaritmo de la escala de medición. Este concepto se muestra en la Figura 19, en donde se ilustra el concepto de auto-afinidad en una serie de tiempo obtenida a partir de una serie de tiempo de **FFC** de una mujer embarazada en la semana 37 de gestación.

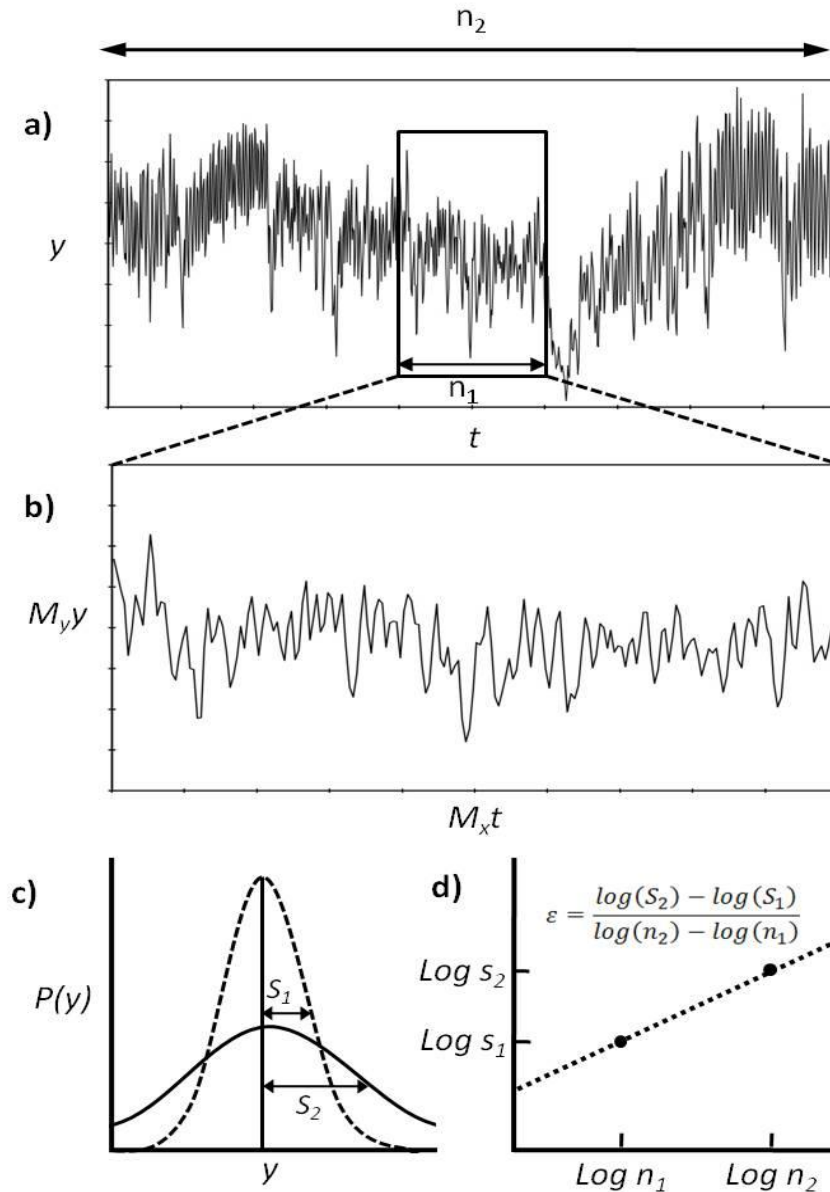


Figura18. Ilustración del concepto de auto-afinidad en una serie de tiempo obtenida a partir de las fluctuaciones de los intervalos RR del electrocardiograma de una mujer embarazada en la semana 37 de gestación. (a) En la parte superior se muestran dos ventanas de observación, con escalas n_1 y n_2 (la relación entre ambas es $n_2=an_1$), de una serie de tiempo $y(t)$ con presunta auto-afinidad. En (b) se amplifica la ventana con la escala de tiempo n_1 . Se observa que las fluctuaciones en (a) y (b) tienen similitud con diferentes factores de escalamiento M_x y M_y , aplicados en los ejes vertical y horizontal respectivamente. En (c) se muestra la distribución de probabilidad $P(y)$, de la variable y y para las dos ventanas en (a), en donde s_1 y s_2 indican las desviaciones estándar de las dos funciones de distribución. En (d) se presenta la gráfica log-log de las escalas de variación s contra la ventana de medición n (relacionadas por el factor o exponente de escalamiento ϵ) (Figura basada en Walleczek, 2000).

La razón de dos estimaciones de q (q_2/q_1), medidas en dos escalas diferentes (s_1 y s_2), dependerá únicamente de la razón entre las escalas, la escala relativa (s_2/s_1), y no directamente de la escala absoluta de s_1 o s_2

$$\frac{q_2}{q_1} = \frac{ps_1^\varepsilon}{ps_2^\varepsilon} = \left(\frac{s_2}{s_1}\right)^\varepsilon \quad (4)$$

Para fractales estadísticos, como los objetos de la naturaleza, s_2/s_1 puede cambiar en una forma continua, teniendo aún validez la ecuación (4). Esta ecuación se conoce comúnmente como la propiedad invariante en la escala de fractales; indica que las propiedades cuantitativas del objeto dependen únicamente de la razón de escalas y no del valor en una escala absoluta. La ecuación (4) es para fractales exactos; para fractales estadísticos las dos caras de la ecuación (4) son iguales únicamente en términos de su distribución (se utiliza “ \approx ” en lugar del símbolo “ $=$ ”)

$$\frac{q_2}{q_1} \approx_d \frac{ps_1^\varepsilon}{ps_2^\varepsilon} \approx_d \left(\frac{s_2}{s_1}\right)^\varepsilon \quad (5)$$

En la práctica, resulta imposible determinar si los dos procesos medidos en escalas de tiempo diferentes son estadísticamente similares, ya que se requiere que tengan funciones de distribución idénticas (todos sus momentos iguales). Comúnmente, se utilizan aproximaciones examinando únicamente el primer y el segundo momento (media y desviación estándar) de las funciones de distribución (Goldberger y Cols., 2002).

Así, el objetivo del análisis fractal de una serie de tiempo es identificar la presencia de una o más de las siguientes características fundamentales: auto-afinidad, invarianza en la escala y/o relación de escalamiento por ley de potencia. Los métodos de análisis son diversos, pero sus aproximaciones tienen algo en común, y es que emplean la ecuación (2) para ajustar su modelo propuesto a los pares $\log(\text{característica})$ versus $\log(\text{escala})$, para determinar el exponente de escalamiento ε de la pendiente de regresión. La hipótesis de trabajo que está detrás de la complejidad de las fluctuaciones de la señal, es encontrar un

mecanismo invariante en el tiempo que se pueda describir con el menor número de parámetros.

De acuerdo a un simple, pero realista modelo dicotómico, las series de tiempo se ven como realizaciones de uno de dos procesos temporales: **movimiento browniano fraccional (fBm)**, y **ruido gaussiano fraccional (fGn)** (Eke y Cols., 2000). La señal **fBm** es no estacionaria con incrementos estacionarios, las señales fisiológicas son normalmente no estacionarias. Una señal **fBm**, x , es auto-similar, ya que su segmento de la muestra $x_{i,n}$ de longitud n , es igual en distribución a un segmento mayor $x_{i,sn}$ de longitud sn , cuando este último es re-escalado (multiplicándolo por s^{-H}). Esto quiere decir que cada medición estadística, m_n , de una serie de tiempo **fBm** de longitud n es proporcional a n^H

$$x_{i,n} =_d s^{-H} x_{i,sn} \quad (6)$$

$$m_n =_d pn^H \quad \text{lo que dará} \quad \log m_n =_d \log p + H \log n \quad (7)$$

Donde H es el coeficiente de escalamiento de Hurst y p es el prefactor estable. H varía entre 0 y 1. Una aproximación de H a uno, describe una señal de apariencia suave, mientras una H cercana a cero dará un aspecto más rugoso (variable). Los incrementos $y_i = x_i - x_{i+1}$ de una señal **fBm** no estacionaria darán una señal **fGn** estacionaria y viceversa, la suma acumulativa de una señal **fGn** resultará en una señal **fBm**, por definición las dos tienen la misma H como su medición fractal.

Es importante observar las propiedades cuantitativas de un proceso (en la ecuación 2 expresadas por q) cómo se reflejan en sus mediciones estadísticas (en la ecuación 7 es m). La escala en la cual el proceso se investiga (en la ecuación 2 representada por s) está determinada, por el ancho de la ventana de observación (en la ecuación 7 es n) y se relacionan por igual, de acuerdo a la misma ley de potencia para fractales temporales y espaciales.

La ecuación (2) da el formalismo completo de la relación de ley de potencia, mientras la ecuación (7) se adapta al caso específico de un proceso fractal temporal estadístico.

2.4.2.- Métodos de análisis de Series de Tiempo Fractales.

2.4.2.1.- Análisis de rango re-escalado de Hurst.

El primer método para evaluar los exponentes de escalamiento en series de tiempo fue creado por Hurst (1951) cuando se formuló la pregunta de qué tan alta tenía que construir la presa de Aswan, para poder contener los niveles tan variados del Nilo con una ventana de observación de n años. Hurst al dividir el intervalo R (determinado a partir del gradiente entre el nivel máximo y mínimo de las diferencias entre el flujo de entrada y salida) entre la desviación estándar de las fluctuaciones del flujo de entrada, encontró una relación de ley de potencia con la ventana de observación n , el método se conoce ahora como el método de rango re-escalado de Hurst (R/S) (Bassingthwaighte y Cols., 1994):

$$\left(\frac{R}{S}\right)_n =_d p n^H \quad (7)$$

lo que da

$$\log\left(\frac{R}{S}\right)_n =_d \log p + H \log n \quad (8)$$

siendo H el exponente de escalamiento de Hurst.

2.4.2.2.- Análisis por autocorrelación

Un método adicional que se utiliza para determinar el exponente de escalamiento es el análisis por autocorrelación. En primer lugar se considera una serie de tiempo (x_i) con $i = 1, \dots, N$ mediciones equidistantes (en la mayoría de las aplicaciones, el índice i corresponde al tiempo de la medición). El interés se centra en la correlación de los valores x_i y x_{i+s} para diferentes tiempos de retardo, es decir la correlación sobre diferentes escalas de tiempo s . A fin de eliminar un nivel constante a partir del que se manifiestan las

fluctuaciones en los datos, la media $\langle x \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$ usualmente se resta, $\tilde{x} \equiv x_i - \langle x \rangle$. En forma alternativa se pueden estudiar las propiedades de correlación de la serie de incrementos $\tilde{x} = \Delta x_i = x_i - x_{i-1}$ de la serie original. Es posible que la serie de incrementos (Δx_i) sea persistente, independiente (sin correlaciones) o anti-persistente.

Para datos estacionarios (con media y desviación estándar constante) se puede usar la función de auto-covarianza de los incrementos para determinar el grado de persistencia

$$C(s) = \langle \Delta x_i \Delta x_{i+s} \rangle = \frac{1}{N-s} \sum_{i=1}^{N-s} \Delta x_i \Delta x_{i+s} \quad (9)$$

Si $C(s)$ se divide entre la varianza $\langle (\Delta x_i)^2 \rangle$, y se convierte en la función de auto-correlación; siendo ambas idénticas si los datos se normalizan con varianza unitaria. Si la serie de incrementos (Δx_i) no presenta correlaciones o persistencia, $C(s)$ es cero para $s > 0$. Las correlaciones de corto plazo de los incrementos Δx_i se describen usualmente por $C(s)$ decayendo exponencialmente,

$$C(s) \approx \exp\left(\frac{-s}{t_x}\right) \quad (10)$$

con un tiempo de decaimiento t_x característico. Tal comportamiento es típico para incrementos generados por un proceso auto-regresivo (AR)

$$\Delta x_i = c \Delta x_{i-1} + \varepsilon_i \quad (11)$$

con un nivel no correlacionado aleatorio ε_i y $c = \exp(-1/t_x)$. Siendo t_x una escala temporal característica del proceso.

Para las llamadas correlaciones de largo plazo $C(s)$ declina como una ley de potencia

$$C(s) \propto s^{-\gamma} \quad (12)$$

con un exponente $0 < \gamma < 1$. Sin embargo el cálculo directo de $C(s)$ resulta complicado debido al ruido superpuesto en los datos de Δx_i y a causa de las no estacionariedades de origen probablemente desconocido.

Si la serie de tiempo es estacionaria se puede aplicar el análisis espectral (transformada de Fourier) y determinar el espectro de potencia $S(f)$ de la serie de tiempo Δx_i como una función de la frecuencia f para determinar el comportamiento de escalamiento con auto-afinidad. Para datos con correlaciones de largo plazo caracterizados por el exponente de correlación γ , se tiene

$$s(f) \approx f^{-\beta} \quad \text{con } \beta = 1 - \gamma \quad (13)$$

El exponente espectral β , y por lo tanto el exponente de correlación γ , se puede obtener a partir de la pendiente de la recta de una grafica *log-log* del espectro de potencia $S(f)$ y f . La relación entre los exponentes β y γ se determina a partir del teorema de Wiener-Khinchin. Si en lugar de utilizar Δx_i la serie de tiempo integrada es la transformada de Fourier, es decir, $\tilde{x} = \Delta x_i = x_i \sum_{j=1}^i \Delta x_j$, la escala resultante del espectro de potencia es $S(f) \approx f^{-2-\beta}$. El análisis espectral, sin embargo, no necesariamente da resultados más confiables que el análisis de correlación.

Sin perder de vista que el objetivo principal es determinar hasta qué punto el valor de un evento dado, x_i , de la serie de tiempo depende de sus valores pasados separados un retardo k , x_{i-k} . El coeficiente de correlación para el retardo k , ρ_k , define la fuerza de la dependencia del valor momentáneo de la señal con respecto a uno anterior con retardo k .

La autocorrelación con retardo k puede ser positiva, cero, o negativa dentro de los límites de 1 hasta -1. Una correlación positiva indicará que la tendencia de la desviación de x_i y x_{i-k} en relación a la media de la señal es en la misma dirección, mientras que un valor negativo de ρ_k indicará que la tendencia es opuesta (anticorrelación).

La función de autocorrelación de una señal **fGn** con $0 \leq H \leq 1$; para $k = 0, 1, \dots$, es

$$\rho_k = \frac{1}{2} (|k+1|^{2H} - 2|k|^{2H} + |k-1|^{2H}) \quad (14)$$

donde H es el coeficiente de Hurst de la señal **fBm** cuyos incrementos dan la señal **fGn** en cuestión.

La cercanía de H a 1 provoca el menor decaimiento en ρ_k conforme k aumenta, en otras palabras “la longitud” es la memoria del proceso, por esta razón, las señales fractales son frecuentemente llamadas procesos con memoria de largo plazo.

La correlación con las muestras más cercanas (k=1) fue determinada por Van Beek (Van Beek y Cols., 1989) como:

$$\rho_1 = 2^{2H-1} - 1 \quad (15)$$

Se observa que en el sentido matemático la correlación de “memoria larga” (o dependencia de largo plazo) es para $0.5 < H < 1$, y cuando $H = 0.5$ no hay correlaciones en la señal **fGn** (un típico ruido blanco aleatorio), cuando $H < 0.5$ la señal **fGn** mostrará anticorrelaciones (Eke y Cols., 2000).

2.4.2.3.- Análisis de varianza con ventana escalada

Mandelbrot propuso un método para determinar el exponente de escalamiento por medio del análisis de varianza con ventana escalada (Mandelbrot, 1985). Las fluctuaciones de un parámetro sobre el tiempo se caracterizan calculando su varianza o su desviación estándar

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{\mu})^2} \quad (16)$$

Para procesos **fBm** de longitud N que se dividen en ventanas no traslapadas de tamaño n, la desviación estándar dentro de la ventana, σ_n , dependerá del tamaño de la ventana n en una forma de ley de potencia:

$$\sigma_n =_d p n^H \quad (17)$$

que dará

$$\log \sigma_n =_d \log p + H \log n \quad (18)$$

El valor de H se puede determinar a partir de la recta de regresión del gráfico de $\log \sigma_n$ versus $\log n$. En la práctica las σ_n se calculan para cada segmento de longitud n de la serie de tiempo y se promedian para la señal en cada tamaño de ventana.

2.4.2.4.- Análisis de fluctuaciones estándar

Otro método que se utiliza es el análisis de fluctuaciones estándar para la serie de tiempo (Δx_i) , $i=1, \dots, N$, con media cero, en donde se usa su “perfil” global, es decir la suma acumulada

$$Y(j) = \sum_{i=1}^j \Delta x_i \quad \text{con } j = 0, 1, 2, \dots, N \quad (19)$$

y se estudia como las fluctuaciones del “perfil”, en una ventana de tiempo de tamaño s , se incrementa con relación a dicho tamaño.

Para encontrar como las fluctuaciones cuadradas del perfil de escala se comportan con diferentes s , primero se divide cada serie de tiempo de N elementos en $N_s = \text{int}(N/s)$ segmentos no traslapados de tamaño s empezando desde el inicio de la serie junto con otros N_s segmentos no traslapados de tamaño s comenzando desde el final de la serie considerada, a fin de tener en cuenta todos los elementos de la serie.

Posteriormente se determinan las fluctuaciones de cada segmento v . En el método de análisis de fluctuaciones estándar se obtienen las fluctuaciones de los valores del perfil en ambas puntos terminales de cada segmento. Empezando desde el inicio, $v=0, \dots, N_s-1$,

$$F_{FA}^2(v, s) = [Y(vs) - Y((v+1)s)]^2 \quad (20)$$

Y análogamente para cuando se inicia desde el final de la serie

$$F_{FA}^2(v, s) = [Y(N - (v - N_s)s) - Y(N - (v + 1 - N_s)s)]^2 \quad (21)$$

Entonces el promedio $F_{FA}^2(v, s)$ sobre todas las subsecuencias permite obtener la fluctuación promedio $F_2(s)$,

$$F_2(s) = \left[\frac{1}{2N_s} \sum_{v=0}^{2N_s-1} F_{FA}^2(v, s) \right]^{1/2} \approx s^\alpha \quad (22)$$

Para el caso relevante de correlaciones de largo plazo, donde $C(s)$ sigue el comportamiento de ley de potencia, $F_2(s)$ se incrementa por una ley de potencia,

$$F_2(s) \approx s^\alpha \quad \text{con} \quad \alpha \approx H \quad (23)$$

Donde el exponente de las fluctuaciones α es idéntico al exponente de Hurst H para datos monofractales y se encuentran relacionados con γ y β por

$$2\alpha = 1 + \beta = 2 - \gamma \quad (24)$$

2.4.2.5.- Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)

Sin embargo, las series de tiempo que se analizarán en esta investigación y que muestran la dinámica fractal del **SCC** se obtienen de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (**FFC**), que presentan fluctuaciones irregulares a través de diferentes escalas de tiempo. Estudios en registros de largo plazo de las **FFC** muestran que tiene un comportamiento en la frecuencia del tipo $1/f$ (lo cual correspondería a un **fGn** con $H \approx 1$) (Kobayashi y Musha, 1982), asumiendo en el cálculo del espectro en potencia que la señal es estacionaria; sin embargo también se conoce que las **FFC** son no estacionarias (Yamamoto y Hughson, 1994, Bernaola-Galvan y Cols., 2001).

Con el fin de poder realizar el análisis fractal de la serie de tiempo, Peng et al. desarrollaron un método de análisis denominado **análisis de fluctuaciones sin tendencia** (por sus siglas en inglés **DFA**) (Peng y Cols., 1995a). La ventaja del **DFA** sobre los métodos convencionales recién mencionados es que permite la detección de las características intrínsecas de auto-afinidad de la serie, eliminando las variaciones que no tienen que ver con la dinámica del sistema, al contemplar posibles condiciones de no “estacionalidad”. En la Figura 19 se muestra la aplicación de las diferentes fases del algoritmo **DFA** en una señal de **FFC**.

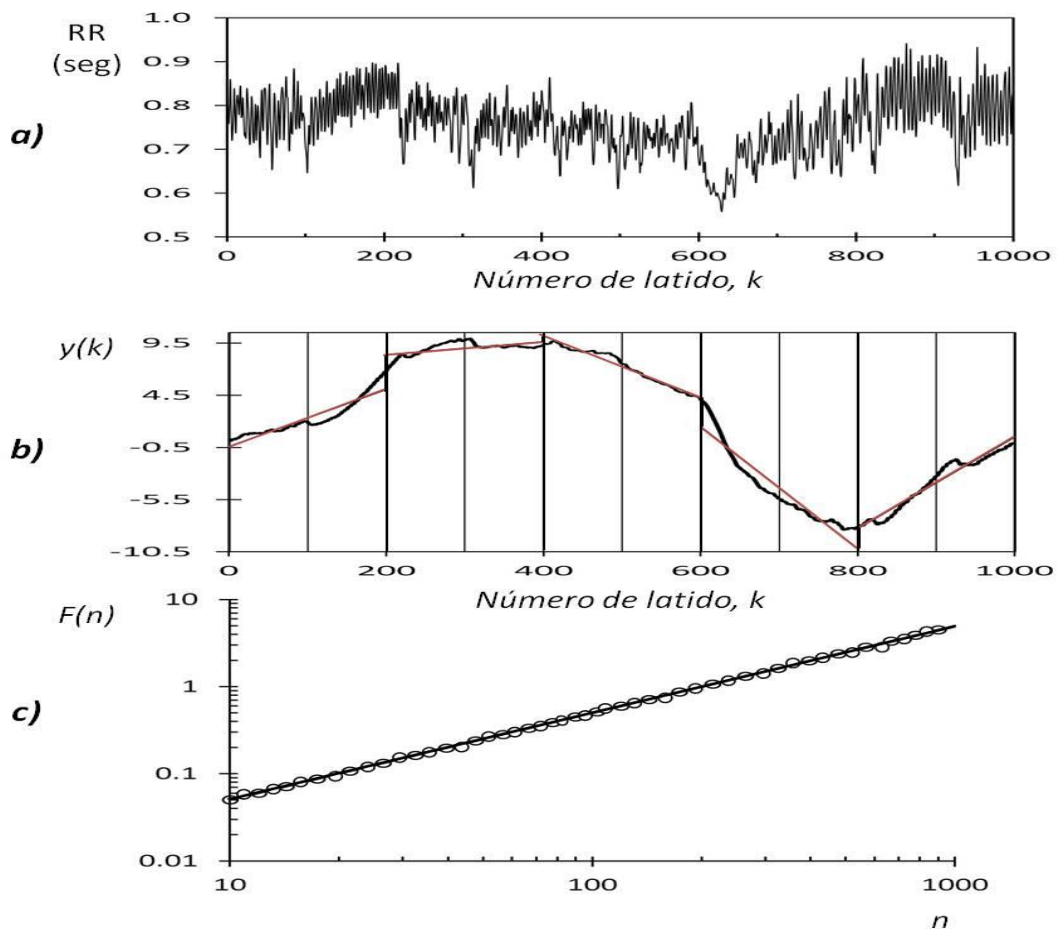


Figura 19. Etapas en el análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA). a) Serie de tiempo de las **FFC** representada por RR. b) La señal se integra, representada por $y(k)$, y después se divide en segmentos de diferente longitud, en este caso $n = 200$, para posteriormente realizar un ajuste o regresión (por lo general lineal) en cada segmento (tendencia). c) Se resta la tendencia a cada segmento de la señal integrada y se determina la raíz cuadrática media $F(n)$, para finalmente graficarla contra n , con ambos ejes en escala logarítmica (Figura basada en Walleczek, 2000).

En un principio, se integra la serie de tiempo de **FFC**

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - B_{prom}] \quad (25)$$

En donde $B(i)$ es el i -ésimo intervalo RR y B_{prom} es el intervalo promedio. El objetivo de integrar la serie de tiempo original es obtener un perfil para resaltar la auto-afinidad sin las restricciones dimensionales inherentes.

Posteriormente se miden las características en la ordenada de la serie de tiempo. Para lo cual, la serie de tiempo integrada se divide en segmentos de igual longitud, n .

Para determinar la tendencia en cada segmento de longitud n , se ajustan las variaciones a una recta (por el método de mínimos cuadrados) o a un polinomio de orden mayor. Los valores del segmento lineal están dados por $y_n(k)$.

Después se eliminan las tendencias en la serie de tiempo integrada, $y(k)$, al restarle la tendencia local, $y_n(k)$, en cada segmento.

Para la serie completa con segmentos de longitud n sin tendencia, se calcula la amplitud de las fluctuaciones de la serie de tiempo integrada (su valor rms) por medio de:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (26)$$

Este cálculo se repite sobre todas las escalas de tiempo (tamaño de los segmentos) para dar la relación entre $F(n)$ y el tamaño del segmento n .

Es de esperarse que $F(n)$ se incremente conforme la longitud n del segmento sea mayor. Una relación lineal en la gráfica de $\log F(n)$ vs $\log (n)$ indica la presencia de auto-

afinidad en las fluctuaciones, la pendiente de la recta es el exponente de escalamiento o fractal, α (parámetro de auto-afinidad).

El valor del parámetro de auto-afinidad de la serie de tiempo integrada y sin tendencia (exponente fractal), α , está relacionado analíticamente con la información que ofrece la función de auto-correlación, $C(\tau)$, de la señal original.

En general tenemos (Walleczek, 2000):

- a) Para ruido blanco, en donde el valor en un instante no se relaciona con cualquier valor previo, el valor de la integral $y(k)$, de la ecuación 25, corresponde a un comportamiento aleatorio y por lo tanto $\alpha=0.5$ (Montroll y Shlesinger, 1984). La función de autocorrelación, $C(\tau)$, es igual a cero para cualquier τ diferente de cero.
- b) Muchos fenómenos estocásticos de la naturaleza se caracterizan por correlaciones de largo plazo con un escala de tiempo característica, τ_0 , y una función de autocorrelación, $C(\tau)$, que decae exponencialmente, $C(\tau)=exp(-\tau/\tau_0)$, en estos casos la pendiente $\log F(n)$ vs $\log(n)$ para los valores iniciales de n puede ser diferente de 0.5, pero α se aproxima a 0.5 conforme el valor de n crece (Kantelhardt, 2008).
- c) Cuando la magnitud del exponente $0.5 < \alpha \leq 1$ existen correlaciones persistentes de largo plazo con comportamiento de ley de potencia, es decir $C(\tau) = \tau^{-\gamma}$, donde γ denota el exponente de correlación con valores $0 < \gamma < 1$. La relación con α es $\gamma = 2 - 2\alpha$. Es importante señalar que el espectro de densidad de potencia, $S(f)$, de la señal original (no integrada) tiene también un comportamiento de ley de potencia, es decir $S(f)=1/f^\beta$ con $\beta = 1 - \gamma$ (Teorema de Wiener-Khintchin). Además $\beta= 2\alpha - 1$, de tal manera que cuando $\alpha = 1$ la serie se comporta como ruido del tipo $1/f$ (Rangarajan y Ding, 2000).
- d) Con el valor del exponente $0 < \alpha < 0.5$ el valor de cualquier momento de $y(k)$ está anti-correlacionado con cualquier valor previo.

- e) En valores del exponente $\alpha > 1$ la correlación existe pero ya no se comporta estrictamente de acuerdo a la ley de potencia asociada con auto-afinidad; En específico $\alpha = 1.5$, indica ruido browniano, la integral del ruido blanco.

En el caso de las **FFC** normalmente se determina el exponente fractal α para dos regiones de la gráfica, un exponente fractal α_1 correspondiente al corto plazo con tamaño de la ventana entre 4 a 11 latidos, $4 \leq n \leq 11$, y un segundo exponente fractal α_2 para ventanas con más de once latidos, $n > 11$.

El comportamiento del exponente fractal α_1 se encuentra vinculado con los mecanismos de control de corto plazo del SCC, como pueden ser los relacionados con el **SNA**, mientras que el exponente fractal α_2 con los mecanismos de largo plazo del SCC (Peng y Cols., 1995b). En el capítulo I se presentan diferentes estudios que evalúan la dinámica de las **FFC** con base en los exponentes de escalamiento α .

2.4.3.- Análisis de series de tiempo multifractales.

Es importante recordar que con el método **DFA** se tiene únicamente un exponente que caracteriza a la señal. Pero en el caso de series de tiempo que presentan multifractalidad, se utiliza una gran cantidad de exponentes, teóricamente infinito, para caracterizar las propiedades de escalamiento. Lo anterior sugiere que diferentes partes de la señal pueden tener distintos conjuntos de exponentes de escalamiento, vinculados a un comportamiento no lineal.

Se pueden observar dos tipos de multifractalidad en series de tiempo (Kantelhardt, 2008):

- (i) Multifractalidad debida a una amplia distribución de probabilidades (función de densidad) para los valores de la serie de tiempo. Por ejemplo una distribución Levy. En este caso la multifractalidad no se puede

eliminar al permutar de manera aleatoria (shuffling) valores de la serie de tiempo.

- (ii) Multifractalidad debida a diferentes correlaciones de largo plazo (o leyes de potencia) de las pequeñas y grandes fluctuaciones. En este caso la función de densidad de probabilidad de los valores puede ser una distribución regular con momentos finitos, por ejemplo una distribución Gaussiana. Al realizar una mezcla aleatoria de los datos la serie presentará escalamiento no multifractal, ya que todas las correlaciones de largo plazo se destruirán.

Si ambos tipos de multifractalidad están presentes, al realizar la mezcla aleatoria de datos sobre la serie original, la nueva serie presentará una menor multifractalidad que la serie original.

En el formalismo multifractal general, se considera una medición normalizada $\mu(t)$, $t \in [0,1]$, y se define la caja de probabilidades como

$$\tilde{\mu}_s(t) = \int_{t-s/2}^{t+s/2} \mu(t') dt' \quad \text{con } s \ll 1 \text{ alrededor de } t \quad (27)$$

La aproximación multifractal se introduce entonces por la función de partición

$$Z_q(s) = \sum_{v=0}^{1/s-1} \tilde{\mu}_s^q[(v+1/2)s] \approx s^{\tau(q)} \quad \text{para } s \ll 1 \quad (28)$$

donde $\tau(q)$ es el exponente escalar de Renyi y q es un parámetro real o norma que puede tener momentos positivos o negativos. Para valores positivos de q , $Z_q(s)$ refleja el escalamiento de fluctuaciones de gran amplitud y fuertes singularidades, mientras que para valores negativos de q , $Z_q(s)$ reflejará el escalamiento para fluctuaciones de baja amplitud y débiles singularidades. De esta forma, los exponentes de escalamiento $\tau(q)$ pueden revelar diferentes aspectos de la dinámica cardiaca (Ivanov y Cols., 1999; Ivanov y Cols., 2001).

Las señales monofractales muestran un espectro lineal de $\tau(q)$

$$\tau(q) = q h(q) - 1 \quad \text{con} \quad h(q) = H \quad (29)$$

en donde H es igual al exponente global de Hurst.

Para señales multifractales, $\tau(q)$ es una función no lineal:

$$\tau(q) = q h(q) - 1 \quad \text{con} \quad h(q) = \frac{d\tau(q)}{dq} \quad (30)$$

En series de tiempo, se ha utilizado una versión discreta, y los datos considerados (x_i) , $i=1, \dots, N$ pueden incluir números negativos. Por lo tanto, considerando

$$N_s = \frac{N}{s} \quad (31)$$

y

$$X(v, s) = \sum_{v=0}^{N_s-1} |X(v, s)|^q \approx s^{\tau(q)} \quad \text{para } s > 1 \quad (32)$$

Utilizando

$$X(v, s) = Y((v+1)s) - Y(vs)) = F_{FA} \quad (33)$$

Tenemos

$$Z_q(s) = \sum_{v=0}^{N_s-1} \left\{ [Y((v+1)s) - Y(vs))]^2 \right\}^{q/2} = \sum_{v=0}^{N_s-1} F_{FA}(v, s)^q \quad (34)$$

Esta aproximación multifractal se puede considerar como una versión generalizada del método de Análisis de fluctuaciones (sección 2.4.2.4), donde el exponente 2 es reemplazado por q .

En específico se encuentra (despreciando la suma sobre la segunda partición de la serie)

$$F_2(s) \approx \left[\frac{1}{N_s} Z_2(s) \right]^{\frac{1}{2}} \approx s^{\frac{[1+\tau(2)]}{2}} \Rightarrow 2 \alpha = 1 + \tau(2) \quad (35)$$

En particular $\tau(2)$ se relaciona con el exponente de escala del espectro de potencia de Fourier ($\beta = 2\alpha - 1$),

$$S(f) \cong \frac{1}{f^\beta} \quad \text{con} \quad \beta = 2 + \tau(2). \quad (36)$$

De tal forma que es posible generalizar el exponente de Hurst $h(q)$ (multifractal) para el comportamiento escalado de los q 's momentos de las fluctuaciones

$$F_q(s) \approx \left[\frac{1}{N_s} Z_q(s) \right]^{\frac{1}{q}} \approx s^{\frac{[1+\tau(q)]}{q}} = s^{h(q)} \quad \Rightarrow \quad h(q) = \frac{1+\tau(q)}{q} \quad (37)$$

con $h(2) = \alpha \approx H$ para **fGn**.

Ivanov y Cols. (2001) realizaron un estudio en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca aplicando el análisis multifractal (Ivanov y Cols., 2001). En las graficas (a) y (b) de la Figura 20 se muestran los valores de $Z_q(a)$ en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia cardiaca, para escalas $a > 8$. La curva superior corresponde a $q = -5$, la media a $q = 0$ y la de más abajo a $q = 5$. Los exponentes $\tau(q)$ se obtienen de la pendiente de las curvas $Z_q(a)$ en la región de $16 < a < 700$, eliminándose así cualquier influencia residual.

Una señal monofractal correspondería a una línea recta para $\tau(q)$, mientras que para una señal multifractal $\tau(q)$ es no lineal. En las graficas (c) y (d) de la Figura 20 se aprecian las diferencias entre las curvas $\tau(q)$ para registros de pacientes sanos y registros de pacientes con problemas cardiacos. El cambio constante en la curvatura de $\tau(q)$ para los registros de pacientes sanos (en el día y la noche) sugiere multifractalidad. En contraste $\tau(q)$ es casi una línea recta para pacientes con problemas cardiacos, indicando monofractalidad (linealidad), y por lo tanto una menor complejidad.

Después de determinar $Z_q(a)$, Ivanov y Cols. (2001) obtienen la dimensión fractal $D(h)$, que se relaciona con $\tau(q)$ a través de la transformada de Legendre:

$$D(h) = qh - \tau(q) = q \frac{d\tau(q)}{dq} - \tau(q) \quad (38)$$

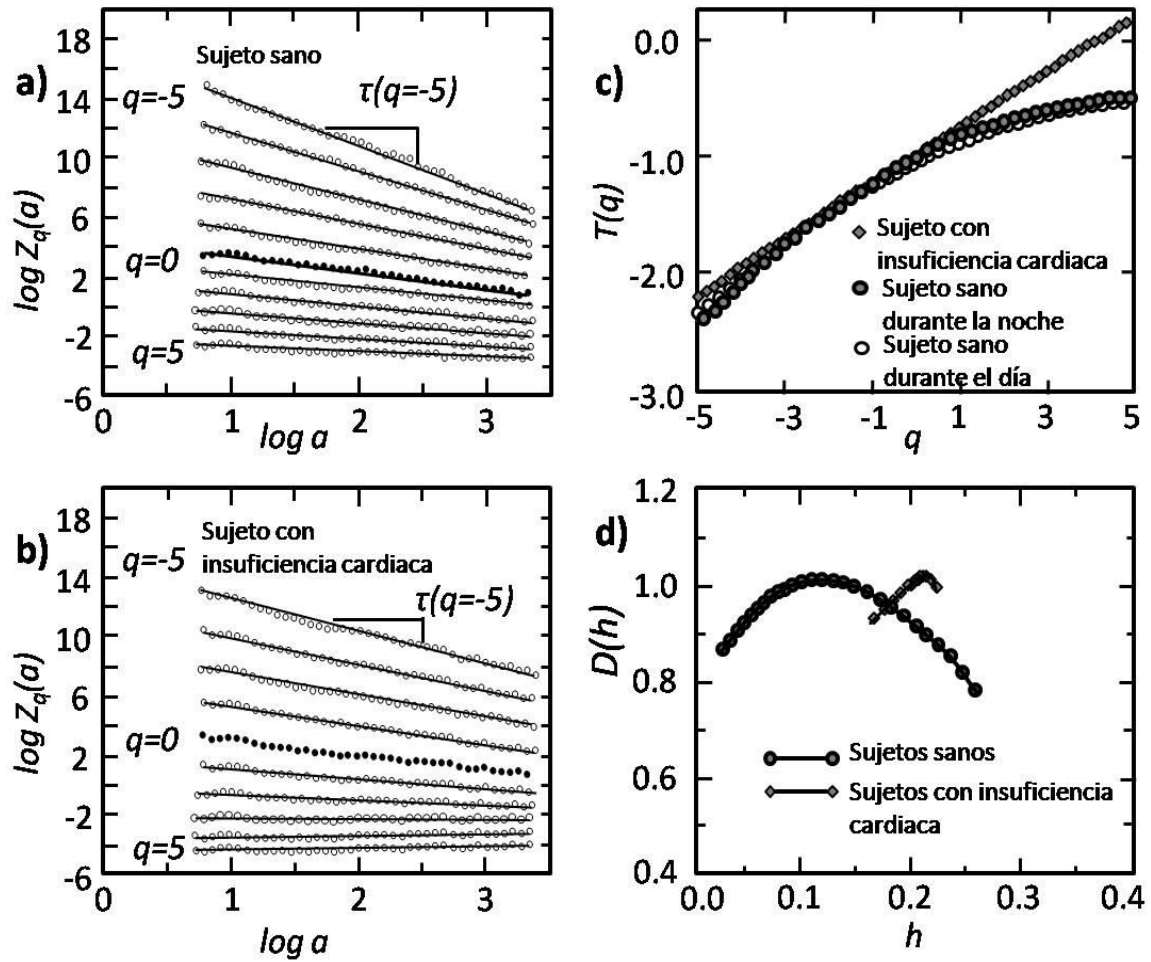


Figura 20. Análisis multifractal. (a) En sujetos sanos valores de $Z_q(a)$ para escalas $a > 8$. (b) En pacientes con daño cardíaco valores de $Z_q(a)$ para escalas $a > 8$. (c) En paciente con insuficiencia cardíaca y en sujeto sano en el día y la noche variación de $\tau(q)$ con respecto a q . (d) Para sujetos sanos y pacientes con problemas cardíacos variación de $D(h)$ con relación a h . (Ivanov y Cols., 2001).

En la Figura 20 inciso (d) se muestra que para sujetos sanos, $D(h)$ tiene valores diferentes de cero para un amplio rango de exponentes locales de Hurst, h .

La multifractalidad de la dinámica de las **FFC** identificada en sujetos sanos no se pudo asociar al tipo de actividad que desarrollaron, ni a transiciones en las etapas de sueño, ya que los datos incluían registros realizados durante el día y la noche (Ivanov y Cols., 1999; Ivanov y Cols., 2001).

El rango de los exponentes de escalamiento de $0 < h < 0.3$, con dimensiones fractales $D(h)$ diferentes de cero, sugirieron que la dinámica de las **FFC** de sujetos sanos exhibía un comportamiento anti-correlacionado (se revela que $h = \frac{1}{2}$ corresponde a comportamiento no correlacionado y $h > \frac{1}{2}$ corresponde a comportamiento correlacionado) (Ivanov y Cols., 1999; Ivanov y Cols., 2001).

En contraste, los datos de pacientes con insuficiencia cardiaca, mostraron una clara pérdida de multifractalidad (Figura 20 inciso (d)). Se encontró un comportamiento de $\tau(q)$ cercano a una línea y una $D(h)$ diferente de cero sobre un rango muy estrecho de exponentes h , indicando un comportamiento monofractal.

El intervalo de los exponentes fractales locales de Hurst es más estrecho con valores de $0.07 < h < 0.17$ y se asoció con dimensiones fractales cercanas a uno. Esto quiere decir que hay un exponente local dominante, cercano a 0.22. Estos resultados muestran que la dinámica de las **FFC** para pacientes con problemas cardiacos son menos anti-correlacionadas que para sujetos sanos, ya que el exponente fractal dominante se encuentra cerca de 0.5.

Una ventaja adicional de la multifractalidad, además de identificar poblaciones con características cardiovasculares diferentes, es que puede cuantificar la complejidad de la dinámica entre las poblaciones. Por medio de la amplitud del rango de exponentes de escala se puede caracterizar la dinámica de las **FFC**, además, de que los cambios en la forma de la curva $D(h)$ pueden dar información importante sobre alteraciones en los mecanismos de control cardiovascular de corto y largo plazo (Ivanov y Cols., 1999; Ivanov y Cols., 2001; Ashkenazy y Cols., 2003b; Ivanov y Cols., 2004; Humeau y Cols., 2007; Kantelhardt y Cols., 2008)

2.4.3.1.- Análisis DFA de magnitud y signo

Ashkenazy y Cols. (2001) proponen un método para analizar la direccionalidad y la no linealidad, asociada a un comportamiento multifractal, en señales con correlaciones de largo plazo. El método consiste de los siguientes pasos, a partir de la señal original se obtiene una señal de “incrementos”, la cual se descompone en dos series, una que se denomina de magnitud (valor absoluto) y otra de signo (dirección). Se ha encontrado que señales con idénticas correlaciones de largo plazo pueden exhibir una organización temporal diferente para la magnitud y el signo (Ashkenazy y Cols., 2003a; Ashkenazy y Cols., 2003b). La importancia para el presente trabajo es que la serie de magnitud se relaciona con las propiedades no lineales de la serie original, las cuales están vinculadas al ancho del espectro multifractal, y con la ventaja adicional de que se pueden obtener a partir de series de tiempo de corta duración. Por otra parte la serie de signo refleja la direccionalidad y se encuentra relacionada con las propiedades lineales de la serie original (también reflejadas por el exponente convencional de escalamiento α) (Ashkenazy y Cols., 2003a; Ashkenazy y Cols., 2003b).

El método utiliza una serie de tiempo x_i con correlaciones de largo plazo, a partir de la cual se obtiene la serie de incrementos (ecuación (18)) (Ashkenazy y Cols., 2000; Ashkenazy y Cols., 2001)

$$\Delta x_i \equiv x_{i+1} - x_i \quad (39)$$

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

$$\Delta x_i \equiv \text{sgn}(\Delta x_i) |\Delta x_i| \quad (40)$$

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

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

La serie de magnitud se define como

$$mag(\Delta x_i) = |\Delta x_i| \quad (41)$$

En la Figura 21 se ilustra el procedimiento. Con el fin de evitar tendencias artificiales se resta de las series de magnitud y signo sus respectivas medias.

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

Para realizar el análisis de escalamiento se utiliza un **DFA** de segundo orden sobre la serie integrada de magnitud y signo, el **DFA** de primer orden elimina tendencias constantes de la serie original (o, equivalentemente, tendencias lineales de la serie integrada); el **DFA** de segundo orden elimina tendencias lineales, y el **DFA** de orden n elimina tendencias polinomiales de orden $n-1$.

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

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

La ley de escalamiento que se basa en las correlaciones de la serie original x_i analizada por **DFA** convencional no puede reflejar las no linealidades de la serie, pero las

correlaciones en la serie de magnitud $|\Delta x_i|$ sí pueden mostrar las no linealidades de la serie original.

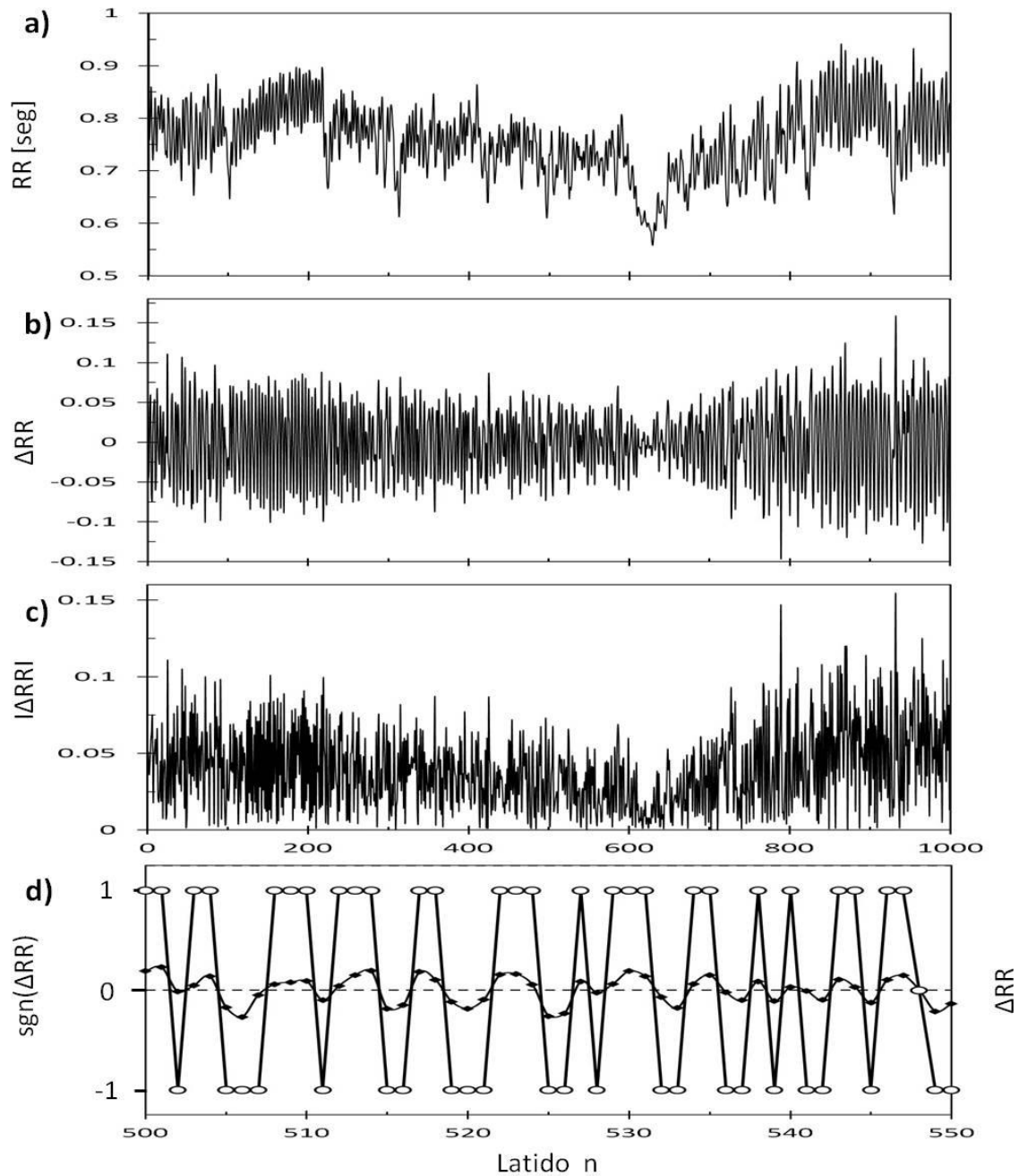


Figura 21. Análisis DFA de magnitud y signo. a) Una muestra de 1000 intervalos RR de una mujer embarazada en la semana 37 de gestación. b) La serie de incrementos (ΔRR) de la serie de tiempo mostrada en a). c) La serie de magnitud ($|\Delta RR|$) de la serie RR de la Figura en a). d) La serie de signo ($\text{sgn}(\Delta RR)$) señalada por los símbolos (o) y la serie de incrementos (ΔRR) marcada por \diamond de una porción de la serie mostrada en a), de la muestra 500 a la 550.

Esto fue demostrado por Ashkenazy y Cols. (2003b). En primer lugar señalan que una serie de tiempo es lineal si es posible que se reproduzcan sus propiedades estadísticas a partir únicamente de su espectro de potencia y su distribución de probabilidad, sin considerar las fases de Fourier (Schreiber y Schmitz, 1996; Schreiber y Schmitz, 2000).

Esta definición incluye:

(i) procesos de auto-regresión del tipo:

$$x_n = \sum_{i=1}^M a_i x_{n-1} + \sum_{i=0}^L b_i \eta_{n-i} \quad (42)$$

Donde η es ruido blanco Gaussiano y

(ii) movimiento Browniano fraccional; la salida, x_n , de los procesos se puede someter a una transformación no lineal monotónica

$$s_n = s(x_n) \quad (43)$$

y aun ser lineal (Schreiber y Schmitz, 2000).

Es posible romper la no linealidad de una serie de tiempo al hacer aleatorias sus fases de Fourier (Schreiber y Schmitz, 1996; Schreiber y Schmitz, 2000). La no-linealidad (linealidad) de una serie de tiempo está relacionada con su multifractalidad. La definición de multifractalidad, como vimos anteriormente, se basa en la función de partición $Z_q(a)$ de una serie de tiempo s_n y se puede definir como (Barabási, 1991)

$$Z_q(a) = \langle |s_{n+a} - s_n|^q \rangle \quad (44)$$

Donde $\langle \cdot \rangle$ representa el valor esperado. En algunos casos $Z_q(a)$ obedece ley de escalamiento

$$Z_q(a) \sim a^{\zeta_q} \quad (45)$$

Si el exponente ζ_q es linealmente dependiente de q , la serie es monofractal, de otra forma es multifractal.

La función de correlación de la serie de incrementos Δs_n se define como

$$A(a) = \langle \Delta s_n \Delta s_{n+1} \rangle \quad (46)$$

Para series de tiempo Gaussianas estacionarias con correlaciones de largo plazo

$$A(a) = a^{-\gamma} \quad \text{con } 0 < \gamma < 1 \quad (47)$$

En este caso el exponente γ está relacionado con el exponente α del **DFA** de la serie Δs_n por (Taqqu y Cols., 1995; Makse y Cols., 1996)

$$Z_2(a) \sim \langle s_n s_{n+1} \rangle \sim a^{2-\gamma} \sim a^{2\alpha} \quad (48)$$

Además, estos exponentes están relacionados con el exponente del espectro de potencia, β , de la serie de incrementos Δs_n

$$S(f) \sim 1/f^\beta \quad (49)$$

con

$$\beta = 1 - \gamma = 2\alpha - 1 \quad (50)$$

Así, el segundo momento depende únicamente del espectro de potencia y es independiente de las fases de Fourier

$$\zeta_2 = 2\alpha = \beta + 1 \quad (51)$$

Para series monofractales (Muzy y Cols., 1991; Muzy y Cols., 1993; Muzy y Cols., 1994)

$$\zeta_q = \alpha q = \frac{\beta+1}{2} q \quad (52)$$

Así, el espectro multifractal de series monofractales es independiente de las fases de Fourier. Esto implica que:

- (i) una serie con correlaciones de largo plazo que tiene fases de Fourier sin correlaciones es monofractal
- (ii) después de hacer aleatorias las fases de Fourier de una serie multifractal ésta se comporta como monofractal (Ivanov y Cols., 1999).

Así de acuerdo a Ashkenasy y Cols. (2003b) las series monofractales son lineales ya que sus propiedades estadísticas dependen únicamente del espectro en potencia (correlaciones de dos puntos) y de la distribución de probabilidades.

Para determinar el tipo de no linealidades que muestra la serie de magnitud Ashkenasy y Cols. (2003b) realizan el siguiente análisis:

Dada una serie lineal con correlaciones de largo plazo, caracterizada por exponentes de correlación o escalamiento de orden q dependientes linealmente $\tau(q)$:

$$\tau(q) = H q + \tau(0) \quad (53)$$

Con un simple exponente de Hurst (para **fBm** el exponente **DFA** $\alpha = H + 1$ y el segundo momento $\tau(2) = 2H + \tau(0) = 2 \alpha - 2 + \tau(0)$, para series continuas $\tau(0) = -1$ y así $\tau(2) = 2 \alpha - 3$),

$$H \equiv \frac{d\tau}{dq} = cte \quad (54)$$

En este caso la serie es llamada monofractal. Señales no lineales con correlaciones de largo plazo con relaciones de acuerdo a la ecuación (37) tienen múltiples exponentes de Hurst

$$h(q) \equiv \frac{d\tau}{dq} \neq cte \quad (55)$$

Donde $\tau(q)$ depende de forma no lineal con q . En este caso la serie es llamada multifractal (MF). El espectro multifractal se define por

$$D(h) = h(q)q - \tau(q) \quad (56)$$

Donde, para una serie monofractal, se colapsa a un simple punto

$$D(h) = -\tau(0) \quad (57)$$

Lo que muestra que la medición de no linealidad por medio del exponente de escalamiento de la serie de magnitud se relaciona con el espectro multifractal $D(h)$ de la serie original.

$$\Delta h \equiv h_{m\acute{a}x} - h_{m\acute{i}n} \quad (58)$$

Donde $h_{m\acute{a}x} - h_{m\acute{i}n}$ son el mínimo y mximo de los exponentes de Hurst locales.

A fin de probar esta relación Ashkenazy y Cols. (2003b) generaron ruido artificial con propiedades multifractales, al ir cambiando la varianza desde cero (monofractal) observaron que el ancho del espectro se incrementa, al igual que el exponente de escalamiento de la serie de magnitud (empezó con no correlacionado ($\alpha_{mag} = 0.5$) y terminó con fuertemente correlacionado ($\alpha_{mag} = 1$).

De manera experimental Ashkenazy y Cols. (2003a) lo corroboraron generando datos subrogados (Schreiber Schreiber y Schmitz, 1996) de una serie de tiempo de incrementos del intervalo cardiaco, la técnica utilizada genera una serie de tiempo que preservaba las correlaciones (lo cual se reflejó por el espectro en potencia) y el histograma (pero no las linealidades).

Las nuevas series subrogadas tienen casi la misma función de fluctuaciones $F(n)$ que la serie de incrementos original, generando el mismo exponente de escalamiento α , la serie de tiempo de signo derivada de la serie subrogada, se comportó de manera similar.

Sin embargo, la nueva serie de magnitud muestra un comportamiento diferente, cambiando de un comportamiento fuertemente correlacionado a uno no correlacionado, lo que indica que la serie de magnitud ofrece información acerca de las propiedades no lineales de la serie original, mientras que la de signo se relaciona principalmente con las relaciones lineales de escalamiento.

De tal manera que existe una relación directa entre el valor del exponente de escalamiento de magnitud α_{1mag} con el ancho del espectro multifractal (Δh) (Ashkenazy y Cols., 2003b), por lo que las series multifractales son series de tiempo con propiedades no lineales y las series monofractales son series de tiempo lineales (Ivanov y Cols., 1999a). Así es posible señalar que valores del exponente fractal α_{mag} mayores a 0.5 (con correlaciones del tipo de ley de potencias) manifiestan las propiedades no lineales de la serie de tiempo, mientras que valores del exponente α_{mag} iguales a 0.5 están relacionados con series de tiempo lineales. Por lo general, el cálculo del espectro multifractal requiere de técnicas numéricas avanzadas (Muzy y Cols., 1994, Chhabra y Jensen, 1989, Muñoz-Diosdado, 2005) y series de tiempo de larga duración. El análisis de las series de magnitud es menos sofisticado que el análisis multifractal y es aplicable a series de tiempo de corta duración (Ashkenazy y Cols., 2003b).

El exponente de escalamiento de signo α_{sig} se encuentra vinculado con las propiedades lineales con relación a la direccionalidad de la serie original, valores del exponente cercanos a cero nos indican un comportamiento anticorrelacionado.

3.1.- Introducción.

La metodología empleada se divide en dos secciones, en la primer sección se describen los métodos que se utilizaron para evaluar las herramientas de análisis dinámico de las **FFC (DFA)** con registros de corta duración, diez minutos. En la segunda sección se presenta la metodología empleada en el estudio de la dinámica de las **FFC** en mujeres embarazadas a lo largo de la gestación.

3.2.- Metodología para evaluar el comportamiento del DFA en series de tiempo de corta duración.

El **DFA** se utilizó originalmente para evaluar las correlaciones de largo plazo en series de tiempo de 24 horas (Peng y Cols., 1995b; Stanley y Cols., 1999). Un índice de largo plazo obtenido de esta forma tiene limitaciones inherentes en su aplicación a diferentes situaciones clínicas. Por ejemplo, en unidades de cuidados intensivos o de urgencias donde una medición obtenida a partir de series de tiempo de corta duración puede ser más adecuada para la práctica clínica, o cuando un registro de larga duración es muy difícil de realizar como es el caso de registros en la posición supina al final del embarazo.

Aunque, como se mencionó anteriormente en un inicio se sugirió al análisis de una serie de largo plazo en el cálculo de los exponentes de escalamiento por medio del **DFA**, también se han utilizado series de corta duración de 3 a 30 minutos que han probado ser útiles en diferentes estudios. Por ejemplo, para discriminar el efecto de la posición (de pie con respecto a supina) en sujetos sanos (Vuksanovic y Gal, 2005); para detectar cambios bajo condiciones de altos niveles de intensidad del ejercicio cuando no se pueden aplicar las mediciones convencionales de **VFC** (Hautala y Cols. 2003); y para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca con respecto a pacientes sanos (Rodríguez y Cols., 2007).

Por otra parte, de acuerdo al teorema de muestreo de Nyquist-Shannon, para evitar la pérdida de información al reconstruir la señal original, la frecuencia de muestreo debe ser al menos del doble del ancho de banda de la señal analizada, o en otras palabras, el intervalo de muestreo debe ser menos de la mitad del periodo de la señal. En nuestro estudio la duración de la señal fue de 600 intervalos RR. El uso del intervalo de muestreo de 4 a 11 intervalos RR en el cálculo de α_1 no viola la regla del intervalo de muestreo máximo que debe ser menos que la mitad del periodo de la señal, es decir, 300 intervalos RR.

Dada la duración que se estudiaría en las serie de tiempo de las **FFC** en mujeres embarazadas, fue importante evaluar el impacto de dicha duración en el valor del exponente de escalamiento de corto plazo α_1 . La dependencia de la estabilidad del **DFA** en la determinación del exponente de escalamiento de corto plazo α_1 con la longitud de la serie de tiempo, puede estar relacionada con la duración y consecuentemente el número de ventanas en la estimación de la señal, o en realidad estar vinculada con una autentica condición fisiológica, siendo estos los tópicos de estudio en la evaluación que a continuación se presenta.

3.2.1.- Datos analizados en la evaluación del DFA.

Las series de tiempo de las **FFC** que se utilizaron son intervalos RR de sujetos sanos con ritmo sinusal normal (por sus siglas en inglés **NSR**) obtenidas a partir de la base de datos de Physionet (Goldberger y Cols., 2000). Las series de tiempo de las **FFC** analizadas derivan de registros de **ECG** digitalizados a una frecuencia de muestreo de 128 Hz. La población a partir de la cual se obtuvieron los electrocardiogramas corresponde a 54 sujetos, de los cuales 30 son hombres con edades entre 28 y 76 años (promedio 58.7) y 24 mujeres con edades entre 58 y 73 años (promedio 64.8). Todos los sujetos se consideran sanos, de acuerdo a la historia clínica, el examen físico y a la evaluación del **ECG** de 12 derivaciones (Bigger y Cols., 1995; Goldberger y Cols., 2000).

El análisis de la serie de tiempo de los intervalos RR se limitó al estado de vigilia (9 am a 6 pm) con el fin de evitar diferencias en el comportamiento de los exponentes de escalamiento de las **FFC** entre el día y la noche y las variaciones en los valores de los exponentes que se presentan durante las diferentes etapas del sueño (Ivanov y Cols., 1999b; Bunde y Cols., 2000).

En el estudio se compara el exponente α_1 obtenido por medio del **DFA** de los intervalos RR de la serie diurna completa (9 am a 6 pm, alrededor de 40000 intervalos RR) de los 54 adultos con respecto al exponente de escalamiento α_1 estimado a partir de segmentos cortos de las series de tiempo de intervalos RR que involucraban únicamente 50, 100, 200 y 300 intervalos RR de cada una de las 54 series de tiempo originales, los segmentos se seleccionaron al inicio de la serie de tiempo completa.

Además de las series de las **FFC** se utilizaron series de datos sintéticos con exponente de escalamiento teórico (α_T) de 0.5, 1 y 1.5 que se obtuvieron de la bases de datos de Physionet (Goldberger y Cols., 2000). El exponente α_1 derivado de la serie completa (131000 muestras) se comparó con el obtenido a partir de sus segmentos cortos de 50, 100, 200, 300 y 13000 muestras. Las series sintéticas difieren de las series de las **FFC** en que tienen un comportamiento del exponente de escalamiento uniforme a lo largo de la misma. De tal forma que al dividir la serie de tiempo original en segmentos consecutivos de diferente número de muestras, se limitó el número de datos provocando variaciones en la estimación del exponente de escalamiento α_1 .

Es importante señalar que los segmentos de 300 muestras corresponden aproximadamente a 5 minutos de **FFC** a una **FC** de 60 latidos por minuto, en concordancia con las recomendaciones del número de datos necesarios para realizar un análisis de corto plazo (Task Force, 1996).

3.2.2.- Análisis estadístico en la evaluación del DFA.

El exponente α_1 derivado de las series de tiempo de las **FFC** completas (típicamente involucraban cerca de 40000 intervalos RR) y el obtenido de los segmentos cortos de 50, 100, 200, 300, se comparó utilizando **análisis de varianza (ANOVA)** de una vía para mediciones repetidas. El nivel de significancia que se usó fue con una $p < 0.01$. La dispersión en la variación de la estimación del exponente α_1 para los diferentes segmentos se cuantificó en las series de **FFC** y en las series sintéticas utilizando el **coeficiente de variación (CV)** definido como la desviación estándar entre la media.

Dado que la similitud estadística entre las medias no necesariamente implica intercambiabilidad individual, se emplearon las graficas de Bland-Altman de diferencias, así como el **coeficiente de correlación intraclase (r_i)** para evaluar la intercambiabilidad entre exponentes derivados de las series completas con respecto a segmentos cortos de 300 intervalos (Bland y Altman, 1986; Lee y Cols., 1989). Las graficas Bland-Altman son técnicas que permiten tener una visión clara de los patrones de discrepancia entre dos procedimientos o métodos de medición. Se generan al graficar la diferencia entre las medidas obtenidas por cada método contra su promedio (Bland y Altman, 1986).

Las graficas Bland-Altman se utilizan junto con el r_i para evaluar la intercambiabilidad, al determinar el grado de concordancia entre los métodos que miden el mismo parámetro. El índice r_i estima el promedio de correlaciones entre todas las posibles combinaciones de los pares de observaciones disponibles y, por lo tanto, evita el problema de la dependencia del orden del coeficiente de correlación. Mientras que un $r_i = 1$ indica una perfecta concordancia, un valor de concordancia significativo se puede reconocer si el límite inferior del 95 % del intervalo de confianza para r_i se encuentra en al menos un valor de 0.75 (Lee y Cols., 1989).

Para establecer los límites de concordancia que corresponden a un intervalo de confianza del 95% a partir de las graficas Bland-Altman, se emplearon las diferencias

entre los valores de los exponentes fractales α_1 derivados de las series de tiempo sintéticas completas con respecto a los obtenidos en los segmentos de 300 muestras.

3.2.3. Análisis de Fluctuaciones sin tendencia (DFA).

El método que se utilizó para obtener el exponente de escalamiento es el descrito en la sección 2.4.2.4. Al inicio, la serie de tiempo de **FFC** es integrada

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - B_{prom}] \quad (25)$$

En donde $B(i)$ es el i -ésimo intervalo RR y B_{prom} es el intervalo RR promedio. El objetivo de integrar la serie de tiempo original es resaltar la auto-afinidad sin las restricciones dimensionales inherentes.

Posteriormente se miden las características en la ordenada de la serie de tiempo. Para lo cual, la serie de tiempo integrada se divide en segmentos de igual longitud, n .

Para determinar la tendencia en cada segmento de longitud n , se ajustan las variaciones a una recta (por el método de mínimos cuadrados) o a un polinomio de orden mayor. Los valores del segmento lineal se representan por $y_n(k)$.

Después se eliminan las tendencias en la serie de tiempo integrada, $y(k)$, al restarle la tendencia local, $y_n(k)$, en cada segmento.

Para la serie completa con segmentos de longitud n sin tendencia, se calcula la amplitud de las fluctuaciones de la serie de tiempo integrada (su valor rms) por medio de:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (26)$$

Este cálculo se repite sobre todas las escalas de tiempo (tamaño diferentes de “cajas”) para dar la relación entre $F(n)$ y el tamaño del segmento n .

Finalmente, la relación sobre una grafica log-log entre las fluctuaciones $F(n)$ y la escala de tiempo n se puede evaluar aproximadamente por un modelo lineal $F(n) \approx n^{\alpha_x}$ que proporciona el exponente de escalamiento α_x .

Es importante señalar que al utilizar segmentos con pocos intervalos el número de “cajas” involucradas para estimar $F(n)$ en cualquier n se reduce. Asumiendo un comportamiento de ley de potencia algunos autores han encontrado, al utilizar datos sintéticos con escalamiento uniforme, que un buen ajuste para estimar α_x no se maneja en todas la escalas, sino a partir de una cierta n_{min} a una n_{max} (Hu y Cols., 2001, Hu y Cols., 2004). Esto ocurre a causa de que las desviaciones del comportamiento de ley de potencia se hacen más grandes debido a un submuestreo de $F(n)$ cuando n se acerca a la longitud de la serie L (utiliza pocas ventanas), y a las desviaciones intrínsecas de los métodos fractales a escalas muy cortas, en general, donde la ley de potencia es únicamente una aproximación asintótica. Hu y Cols. (2004) encuentran que la n_{min} no depende de L , pero no es el caso para n_{max} . Ellos sugieren que una n_{max} adecuada debe cumplir:

$$n_{max} \approx \frac{L}{10} \quad (59)$$

En el presente trabajo, se estimó α_1 por la pendiente de la doble grafica logarítmica que cubre el intervalo de corto plazo de 4 a 11 intervalos (Peng y Cols., 1995b; Huikuri y Cols., 2000; Mahon y Cols., 2002). Este intervalo de n , que se usa ampliamente para obtener α_1 , está en concordancia con las recomendaciones para casi todos los segmentos analizados con diferente número de muestras, excepto en la n_{max} para segmentos que involucran 50 intervalos RR. En lo que respecta a la n_{min} , el utilizar $n = 4$ resulta adecuado para **DFA** de acuerdo a lo reportado por Hu y Cols. (2001).

En principio, la posibilidad de obtener estimaciones confiables de α_1 a partir de segmentos cortos de datos se puede justificar con las siguientes consideraciones:

Primero, en términos del espectro en frecuencia se tiene un marco de referencia matemático para describir analíticamente los exponentes de escalamiento α_x del DFA (Willson y Cols. 2002). En consecuencia, α_1 puede ser obtenido a partir del espectro de frecuencia que cubre un intervalo de frecuencias de 0.06 (1/4) a 0.25 (1/16) ciclos/latido. Así, para determinar α_1 , en segmentos cortos con 50 a 300 intervalos RR se pueden involucrar de 3 (50/16) a 12 (50/4), y de 18 (300/16) a 75 (300/4) ciclos completos de componentes para analizar, respectivamente. Ambos límites del segmento cumplen con el criterio de muestreo de Nyquist.

Segundo, al utilizar teoría estadística básica es posible determinar la probabilidad de que las fluctuaciones de la raíz cuadrática media $\overline{F_L^2}$ estimada a partir de L muestras en una n dada (ver ecuación 26) pueda diferir en no más de un determinado porcentaje de la F_W^2 obtenida de la serie completa que involucra un total de w muestras ($w \gg L$). Asumiendo una distribución normal (con base en un estudio previo de Basingthwaighte y Raymond, (1995)), la razón crítica

$$Z = \frac{\overline{F_L^2} - F_W^2}{\sigma_{F_W^2} / \sqrt{L}} \quad (60)$$

indica que para una serie sintética correlacionada ($\alpha_T = 1$) que involucra un total de 131,000 muestras ($\sigma_{F_W^2} = 0.44$, en $n = 8$) con una probabilidad del 95% los valores obtenidos de $\overline{F_L^2}$ difieren del valor de F_W^2 esperado en aproximadamente el 44% al incluir segmentos cortos con $L = 50$ muestras, y en un 18% (una diferencia de 0.05) para segmentos con $L = 300$. Mientras el valor de probabilidad para $L = 50$ puede implicar tener considerables variaciones que afecten la estimación de α_1 , la diferencia del 18% aproximadamente para $L = 300$ puede apuntar hacia una estimación más confiable.

Ambas probabilidades ilustran claramente en términos matemáticos el efecto crucial de la estimación de α_1 de los segmentos o tamaño de muestra L; en donde, de acuerdo a la teoría de muestreo, uno esperaría que la **desviación estándar (DE)** en la estimación de $\overline{F_L^2}$ sea una función de L de acuerdo a la siguiente relación

$$DE \propto \frac{1}{\sqrt{L}} \quad (61)$$

Dado que las propiedades de las señales o series son importantes para la aplicación del análisis fractal adecuado (Eke y Cols., 2000; Eke y Cols., 2002), fue necesario estudiar algunas consideraciones acerca de la naturaleza de los datos de las **FFC**.

En algunos estudios las **FFC** se han modelado como **movimiento browniano fraccional (fBm)** (Fischer y Cols., 2002, Fischer y Cols., 2003), en lugar de **ruido Gaussiano fraccional estacionario (fGn)** (Eke y Cols., 2000), para considerar sus propiedades de escalamiento y asumir una naturaleza no estacionaria. Yamamoto y Hughson (1994) describen que esta última condición se ha demostrado claramente para datos de **FFC**, en donde se ilustró una dependencia del tiempo significativa en las características estadísticas simples de los datos.

Las irregularidades en los patrones de respiración, así como la actividad física se ven como factores típicos que provocan este comportamiento; pero la condición de la pérdida de las propiedades estacionarias puede también ocurrir como una característica intrínseca (Bernaola-Galvan y Cols., 2001). En cualquier caso, la integración inicial aplicada en **DFA** (ver ecuación 25), la cual ya sea que convierta a **fGn** en un **fBm** o a un **fBm** en un **fBm** sumado, aparece para mejorar la confiabilidad en la estimación del parámetro de escalamiento α_1 (Eke y Cols., 2000). Así, parece razonable que el **DFA** se aplique para analizar las **FFC** independientemente de la naturaleza de las series de tiempo (de cualquier manera otros métodos podrían mostrar mayor precisión tales como el análisis dispersional y el análisis de ventana escalada sin tendencia) (Eke y Cols., 2002).

3.3.- Metodología empleada en el estudio de la dinámica de las FFC en mujeres embarazadas a lo largo de la gestación.

3.3.1.- Población de estudio

Las mujeres embarazadas que participaron en el estudio son pacientes del **Centro de investigación Materno–Infantil Gen (CIMIGEN)**, a quienes se entrevistó antes del inicio de los registros de las señales, con el propósito de invitarlas a participar en el estudio e informarles sobre los riesgos y beneficios de éste, así como responderles sus preguntas y dudas sobre el mismo. Posteriormente, las mujeres que aceptaron participar en el estudio firmaron su carta de consentimiento realizada con base en la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión que se consideraron fueron: mujeres en edad reproductiva, con únicamente un producto y con embarazo de bajo riesgo de acuerdo a la historia clínica, evaluación fisiológica y análisis químico sanguíneo. La valoración de embarazo de bajo riesgo la realizaron médicos gineco-obstetras y licenciadas en enfermería y obstetricia de acuerdo a la definición establecida en la Norma de la Secretaría de Salud y a los criterios determinados en el **CIMIGEN**.

Previo a cada registro de señales se les preguntó a las participantes su edad, semanas de gestación (fecha de última menstruación y/o por estudio de ultrasonido), número de embarazos, número de partos y/o cesáreas, fecha del último embarazo. Se midió su peso, talla y presión arterial.

Los registros utilizados en la investigación fueron de 120 mujeres embarazadas entre las semanas 7 y 39 de gestación y se organizaron, por medio del algoritmo de agrupamiento o conglomerado “k-means” (Duda y Cols., 2001), en cuatro grupos de acuerdo a la **semana de gestación (SDG)**. Este algoritmo se usó con el fin de clasificar a la población bajo estudio con base en las semanas de gestación como la variable

independiente y no estar sesgado el agrupamiento por cualquier otro cambio fisiológico esperado. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de la población de mujeres embarazadas con base en las semanas de gestación. Cada grupo tiene 30 mujeres (N=30).

	N	Semanas de gestación (media ± desviación estándar)
Grupo 1 (G1)	30	10 ± 2
Grupo 2 (G2)	30	18 ± 2
Grupo 3 (G3)	30	28 ± 2
Grupo 4 (G4)	30	35 ± 2

La clasificación utilizada permitió tener una cobertura completa de la gestación por medio de cada grupo, como se muestra en la figura 22, en donde el grupo **G1** corresponde al primer trimestre de la gestación (semana 10±2), el grupo **G2** incluye embarazos del segundo trimestre (semana 18±2), y el grupo **G3** involucra a mujeres tanto del segundo como del tercer trimestre de la gestación (semana 28±2). Finalmente el grupo **G4** contiene los casos de estudio del último trimestre del embarazo (semana 35±2).

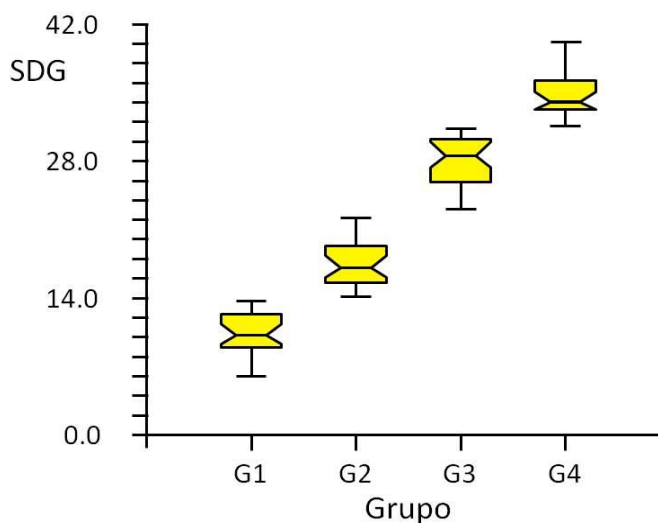


Figura 22. Diagrama de cajas que muestra la distribución en semanas de cada grupo de mujeres embarazadas. La clasificación se realiza por medio del algoritmo de agrupamiento “k-means” con base en la semana de gestación. Se observa que el embarazo completo fue cubierto por medio de los cuatro grupos de acuerdo a la clasificación de las 120 mujeres estudiadas.

Con el fin de garantizar que las series de tiempo obtenidas a partir de los cuatro grupos de mujeres embarazadas pertenecieran a embarazos normales una vez terminado el embarazo se recabaron la siguiente información: a) complicaciones durante el embarazo; b) el número de semanas que duró el embarazo; c) características del trabajo de parto y nacimiento; y d) el Apgar a los cinco minutos del nacimiento del recién nacido.

El **grupo control (G0)** se conformó con mujeres sin historia de embarazos previos, estudiantes de la **Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa (UAMI)**, a quienes se les realizó una entrevista con las mismas características y propósitos de la hecha a los casos con embarazo. Finalmente, las mujeres que aceptaron participar en el estudio firmaron su carta de consentimiento realizada con base a la declaración de Helsinki.

Los registros se realizaron en el laboratorio de ingeniería de los fenómenos fisiológicos perinatales de la **UAMI**. Antes de cada registro de señales a cada una de las participantes se le preguntó su edad, fecha de última menstruación, si tomaban algún tipo de medicamento, si utilizaban anticonceptivos y si tenían algún tipo de problema gineco-obstétrico. Se midió su peso, talla y presión arterial. Se les solicitó a las participantes regresar el día que empezara su siguiente ciclo menstrual, con el fin de registrar la fecha.

Así, para el estudio se seleccionó la información de 30 mujeres en la fase folicular del ciclo menstrual, que no emplearan medicamentos o anticonceptivos y sin problemas gineco-obstétricos. Todos los registros de este grupo se realizaron durante la semana de inicio del ciclo menstrual.

3.3.2.- Adquisición de las señales.

Los registros de mujeres embarazadas y no embarazadas se realizaron en un horario de 9:00 AM a 13:00 PM y se les solicitó a las participantes que antes del registro tuviesen un desayuno ligero y no ingirieran café.

Para la adquisición de las señales se le pidió a la participante que se situara sobre la cama hospitalaria en posición semi-Fowler. Es decir, en una posición semisentada con

las rodillas extendidas, para ello la cabecera de la cama se elevó con el fin de producir un ángulo de 45°.

El registro del ECG abdominal se realizó utilizando cuatro electrodos de placa para extremidades (Nihon Kohden). El sistema de adquisición de señales bioeléctricas Nihon Kohden que se usó está compuesto por consola (RPM 6004), caja de conexiones de electrodos (JB642G), selector de derivaciones (PB640G) y amplificador bioeléctrico (AB621G). La plataforma de conversión analógico-digital utilizada fue el MP100 de Biopac Systems y el software de adquisición y procesamiento Acqknowledge. El esquema de adquisición se muestra en la figura 23.

Tres de los electrodos se colocan en el abdomen y el bajo vientre de la mujer y el cuarto electrodo en el tobillo derecho de la paciente como electrodo de referencia cero. La derivación cardiaca que se utilizó fue la derivación DII, la ganancia del amplificador fue de 10000, con una constante de tiempo de 2 s en el selector de baja frecuencia y para la frecuencia de corte alta se usó una frecuencia de 100 Hz. Las señales del **electrocardiograma abdominal (ECGa)** se digitalizaron empleando una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y se almacenaron en una computadora personal para su posterior procesamiento. El objetivo de utilizar un ECGa fue obtener en los registros de mujeres embarazadas, además del ECG materno, el ECG fetal.

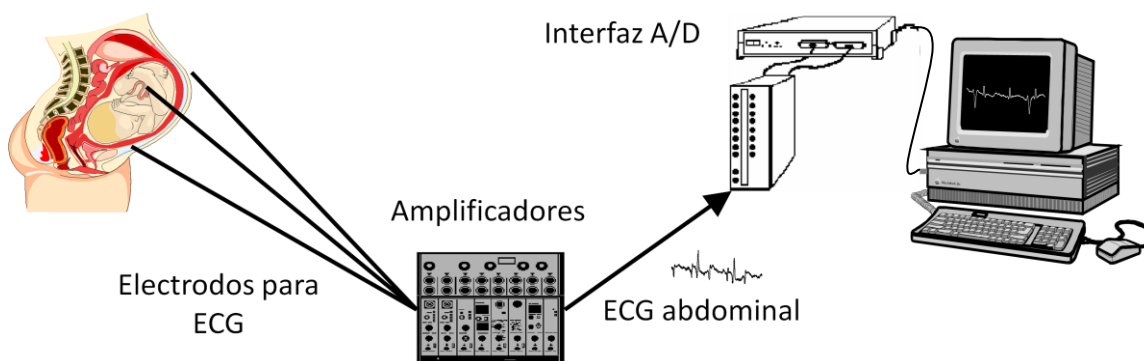


Figura 23. Esquema del sistema de adquisición de señales para el registro del electrocardiograma abdominal.

Antes de comenzar cada registro se tuvieron 15 minutos de reposo, durante los cuales se registró un electrocardiograma en derivación estándar, y posteriormente se obtuvieron 10 minutos de **ECGa**.

Para obtener la serie de fluctuaciones de los intervalos RR maternos se utilizó un algoritmo de detección de ondas R (Rodríguez, 1997) y determinación de los intervalos RR, los resultados obtenidos se verificaron manualmente para eliminar ruido y los latidos ectópicos que pudieran presentarse. De los 120 registros, catorce presentaron intervalos RR perdidos, pero el número promedio de intervalos no fue mayor del 2%. Para todos los casos de estudio se utilizaron 600 muestras de intervalos RR, obtenidos a partir de los registros de **ECGa**.

3.3.3.- Análisis de las Fluctuaciones de la frecuencia cardiaca.

Para cada serie de tiempo se determinó el intervalo **RR promedio** (RR_{PROM}) y la **raíz cuadrática media de la diferencia entre intervalos consecutivos** (**RMSSD**) con el fin de determinar los componentes de corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca relacionados con la actividad parasimpática de acuerdo a la siguiente ecuación

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_i - RR_{i+1})^2}{N-1}} \quad (ms) \quad (62)$$

Finalmente se determinó el exponente de escalamiento α_1 por medio del **DFA**, el algoritmo utilizado es el mismo que se describe en la sección 3.2.3 del presente capítulo.

Dado que el exponente de escalamiento α_1 ofrece únicamente información acerca de las características de escalamiento lineales, las series de tiempo de las fluctuaciones RR se evaluaron además en sus propiedades no lineales. La evaluación se realizó aplicando el análisis de escalamiento de magnitud y signo (Ashkenazy y Cols., 2001).

El método utiliza la serie de tiempo de las fluctuaciones de los intervalos RR, a partir de la cual se obtiene la serie de incrementos (ecuación (62)) (Ashkenazi y Cols., 2000; Ashkenazi y Cols., 2001)

$$\Delta RR_i \equiv RR_{i+1} - RR_i \quad (63)$$

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

$$\Delta RR_i \equiv \text{sgn}(\Delta RR_i) |\Delta RR_i| \quad (64)$$

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

$$\text{sgn}(\Delta RR_i) \begin{cases} 1 & \Delta RR_i > 0 \\ 0 & \Delta RR_i = 0 \\ -1 & \Delta RR_i < 0 \end{cases} \quad (65)$$

La serie de magnitud se define como

$$\text{mag}(\Delta RR_i) = |\Delta RR_i| \quad (66)$$

A causa de las limitaciones en la exactitud del método **DFA** para estimar el exponente de escalamiento de series anticorrelacionadas (con exponentes de escalamiento $\alpha < 0.5$), primero se integran las series de magnitud y signo. Las series integradas están así correlacionadas y sus exponentes de correlación se pueden estimar exactamente utilizando el método de **DFA**. Para realizar el análisis de escalamiento se utiliza un **DFA** de segundo orden sobre la serie integrada de magnitud y signo.

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

La pendiente del $\log (F(n)/n)$ versus $\log (n)$ que cubre de 4 a 11 intervalos provee el **exponente de escalamiento de magnitud** ($\alpha_{1(\text{mag})}$) y el **exponente de escalamiento de**

signo ($\alpha_{1(\text{sig})}$). Se ha encontrado que hallar correlaciones positivas en la series de magnitud (por ejemplo $\alpha_{1(\text{mag})} > 0.5$) es un marcador confiable de las propiedades no lineales (Ashkenazy y Cols., 2003b). Por otra parte el exponente $\alpha_{1(\text{sig})}$ proporciona información acerca de la dirección u organización temporal de la serie original en relación a la forma en la cual la serie de incrementos se alterna, indicando si un crecimiento positivo o negativo es más probable que ocurra dado el incremento actual (Ashkenazi y Cols., 2001; Ashkenazi y Cols., 2003b).

3.3.4.- Análisis estadístico.

Se comprobó si existían diferencias significativas por medio de un análisis de varianza (**ANOVA**) de una vía (con un nivel de significancia $p < 0.05$) entre los cinco grupos de estudios (el grupo de no embarazo y los cuatro grupos de mujeres embarazadas) de acuerdo a cada uno de los siguientes parámetros: edad, talla, peso, **presión arterial sistólica (PAS)** y **presión arterial diastólica (PAD)**.

En los cuatro grupos de mujeres embarazadas se determinó si existían diferencias significativas entre los grupos de acuerdo al número de embarazos y los partos o las cesáreas. Para tal fin se realizó una prueba **ANOVA** de una vía para ambos parámetros (con un nivel de significancia $p < 0.05$).

Se evaluaron los parámetros **RR_{PROM}**, **RMSSD**, **α_1** , **$\alpha_{1\text{mag}}$** y **$\alpha_{1\text{sig}}$** en cada uno de los grupos y se estableció si existían diferencias entre ellos por medio de un **ANOVA** de una vía. El nivel de significancia considerado fue con un $p < 0.05$. La prueba t post hoc con igualdad de varianza se utilizó para identificar entre que grupos existían diferencias, utilizando una $p < 0.005$ (a causa de que el número de comparaciones es igual a 10).

El coeficiente de correlación se calculó en los parámetros **RR_{PROM}**, **RMSSD**, **α_1** , **$\alpha_{1\text{mag}}$** y **$\alpha_{1\text{sig}}$** con respecto a la semana de gestación (**SDG**).

La comparación entre mujeres primigestas (primer embarazo) y mujeres multigestas (más de un embarazo) en los parámetros **RR_{PROM}**, **RMSSD**, **α_1** , **$\alpha_{1\text{mag}}$** y **$\alpha_{1\text{sig}}$** se

hizó por medio de un análisis de varianza (con un nivel de significancia $p < 0.05$). El estudio se llevó a cabo en cada uno de los cuatro grupos de mujeres embarazadas.

En el conjunto de mujeres embarazadas, se comprobó si existían diferencias significativas en el exponente de escalamiento α_1 de acuerdo al número de embarazos (Gesta), la edad, el peso y la presión arterial sistólica y diastólica. La comparación para cada parámetro se realizó por medio de análisis de varianza de una vía (con un nivel de significancia $p < 0.05$) y se calculó además el coeficiente de correlación.

Con base en lo encontrado en otros escenarios, la relación entre el valor del exponente de escalamiento α_1 al inicio con respecto a su valor al final después de un entrenamiento para pruebas de resistencia (Heffernan y Cols., 2008), se separó a cada uno de los cuatro grupos de mujeres embarazadas (G1 a G4) en dos poblaciones, una con valores del exponente fractal bajo y otro con los valores mayores, la separación se realizó por medio del algoritmo de agrupamiento "K-means". Una vez separados los grupos se observó el coeficiente de correlación con respecto a la **SDG** para los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} . El objetivo principal fue observar si existía una tendencia semejante o diferente a lo largo de la gestación de acuerdo con el valor del exponente fractal que se tenía al inicio del embarazo.

4.1.- Resultados de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración.

En la figura 24 se muestra el resultado del DFA que se obtuvo para los intervalos RR de la serie de tiempo obtenida a partir de la base de datos de Physionet (NSR) identificada con el número 25. Se ilustran 500 intervalos RR de la serie y se indican los segmentos de 50, 100, 200 y 300 muestras que se utilizaron para determinar $F(n)$. En la parte inferior de la figura se observa la recta, identificada por una línea continua, sobre la cual se obtuvo el exponente de escalamiento α_1 para los diferentes segmentos y la señal completa.

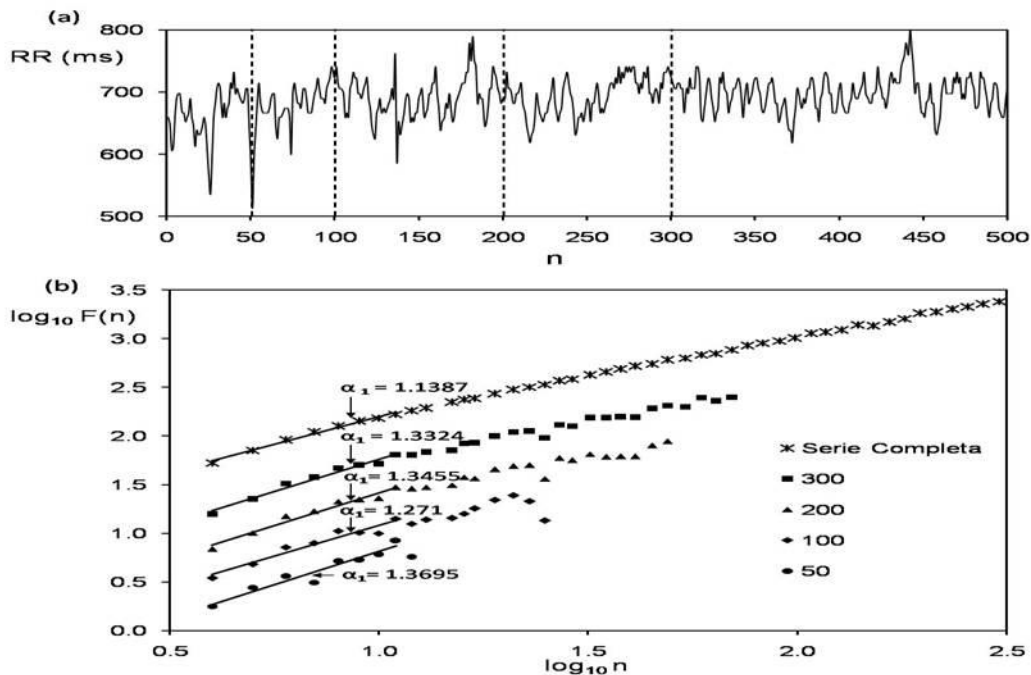


Figura 24. Resultados del DFA [$F(n)$ vs n] para la serie de tiempo completa (46,229 intervalos RR) y segmentos que involucran 50, 100, 200 y 300 intervalos RR. En el inciso (a) se muestra una típica serie RR (serie 25 de Physionet (NSR)), indicando con una línea vertical la parte de la serie que corresponde a 50, 100, 200 y 300 intervalos RR. En el inciso (b), se observan las relaciones $F(n)$ vs n para la serie 25 de Physionet (NSR) completa y para segmentos que involucran 50, 100, 200 y 300 intervalos RR, las relaciones $F(n)$ vs n se desplazan con el fin de poder mostrar los diferentes segmentos sin traslaparse y la recta sobre la cual se obtuvo el exponente se indica por una línea continua; se observa que la estimación de $F(n)$ se hace menos confiable conforme se utilizan menos cajas para estimar cualquier valor de $F(n)$. Esto puede apreciarse también por un mayor error de regresión en la estimación de α_1 ($\pm 0.0439, 0.0896, 0.1029, 0.1286, 0.1452$ para la serie completa y 300, 200, 100, 50 intervalos RR, respectivamente) (Peña y Cols., 2009).

Tabla 4. Valores obtenidos de α_1 para cada una de las 54 series de tiempo (Physionet, NSR). Se muestran los valores para la serie completa, así como los valores correspondientes a cada uno de los segmentos iniciales de 300, 200, 100 y 50 intervalos RR.

Sujeto	Serie Completa	300	200	100	50
1	1.0486	1.1597	1.1367	1.5843	1.3118
2	1.5621	1.3473	1.4559	1.4559	1.2880
3	0.9036	0.8747	0.8148	0.7085	0.7666
4	1.0939	1.2514	1.2305	1.2486	1.5406
5	1.4737	1.1541	1.2614	1.1444	1.2011
6	1.4162	1.6056	1.6405	1.7439	1.5442
7	1.2315	1.1707	1.2312	1.3704	1.2979
8	1.3457	1.4157	1.5379	1.5736	1.6514
9	1.3955	1.1833	1.3479	1.3692	1.5907
10	1.5831	1.5691	1.5616	1.6229	1.5656
11	1.0684	0.9222	0.9587	0.9036	0.5038
12	1.4091	1.6016	1.6126	1.5634	1.3695
13	1.4720	1.5252	1.4668	1.4320	1.2706
14	0.6996	0.5395	0.6645	0.5992	0.8328
15	1.3999	1.9014	1.9277	2.0002	2.0910
16	1.1376	1.0726	1.0796	0.9171	0.9289
17	1.1628	1.0308	0.9109	0.8345	0.7814
18	1.2833	0.8018	0.5387	0.5212	0.4126
19	1.3229	1.2260	1.3537	1.3270	1.6382
20	1.4135	1.4556	1.5325	1.4382	1.4272
21	1.2248	1.2786	1.2568	1.1473	0.7105
22	1.1830	0.8103	0.7555	0.8407	0.6278
23	1.0486	1.6791	1.7992	2.0141	1.2854
24	1.0972	0.7826	0.7943	0.7796	0.5953
25	1.1387	1.3324	1.3455	1.2710	1.3695
26	1.3226	1.2987	1.4031	1.4694	1.2545
27	1.2349	0.7124	0.7242	0.6618	0.6160
28	1.5143	1.3743	1.3654	1.3626	1.5996
29	1.3913	1.4029	1.4780	1.2638	1.1820
30	1.2719	1.0998	0.6266	0.6454	0.4923
31	1.4711	1.4765	1.5593	1.6985	1.8063
32	1.1748	0.8187	0.9083	1.0232	0.7363
33	1.4510	1.6423	1.6659	1.6626	1.5164
34	1.5424	1.7278	1.6585	1.9445	2.1111
35	1.1843	1.1788	1.0615	1.1216	0.9241
36	0.7860	1.0160	0.9158	0.9081	0.9354
37	1.4635	0.9799	0.8725	0.7363	0.5292
38	1.3430	0.9124	0.9370	0.8409	0.8805
39	1.4553	1.3285	1.3450	1.2967	1.3007
40	0.8056	1.3969	1.4421	1.4434	1.3275
41	1.1964	0.8105	0.7193	0.6740	0.5798
42	1.3028	1.0692	1.1632	1.3150	1.4305
43	1.5170	1.3519	1.4561	1.5358	1.6158
44	1.1322	1.1585	1.1133	1.0836	1.0951
45	1.0511	0.8125	0.7317	0.5096	0.3256
46	1.1555	0.9053	0.9231	0.8492	0.8344
47	1.4340	1.4823	1.6129	1.7234	1.9137
48	1.6013	1.5979	1.5640	1.4930	1.7473
49	1.4130	1.6534	1.6490	1.6296	1.5460
50	1.4334	1.7106	1.6556	1.5959	1.5737
51	1.1145	1.2648	1.3142	1.2542	1.0389
52	1.3326	1.5930	1.4362	1.6748	1.5178
53	1.3100	1.3343	1.4706	1.4623	1.5695
54	1.3487	1.5479	1.6402	1.7696	2.1144

En la tabla 4 se presentan los resultados de los exponentes de escalamiento α_1 que se obtuvieron en los 54 registros, para la serie de tiempo completa y para los segmentos de 50, 100, 200 y 300 muestras. En la figura 25 se muestran las gráficas de cajas de α_1 para cada uno de los 5 grupos estudiados de acuerdo al tamaño del segmento, mostrando el aumento en la dispersión de los valores del exponente de escalamiento α_1 conforme disminuye el número de muestras, sin embargo la mediana no tiene una variación o diferencias significativas entre grupos.

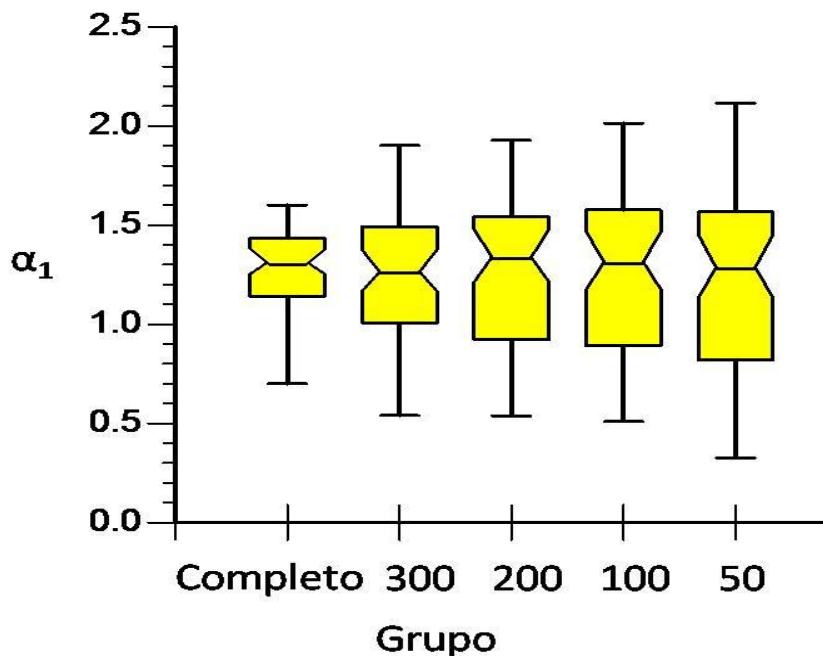


Figura 25. Gráfica de cajas de α_1 para las 54 series de tiempo. Se muestra la distribución para la serie completa y en los segmentos de 300, 200, 100 y 50 muestras.

En la tabla 5 se muestran los valores promedio de $\alpha_1 \pm 2DE$ para las diferentes longitudes de las series de tiempo estudiadas, así como los resultados obtenidos al aplicar la prueba de análisis de varianza **ANOVA** de una vía para medidas repetidas con el fin de comparar la similitud entre los valores promedio de α_1 obtenidos a partir de las 54 series de tiempo completas de sujetos sanos y sus segmentos iniciales que involucraban únicamente 50, 100, 200 y 300 intervalos RR.

Para aplicar la prueba se verificó la normalidad para las distribuciones indicando una probabilidad $p > 0.1$. De hecho, en estudios previos se ha encontrado que la naturaleza de las distribuciones en el exponente de escalamiento Hurst es del tipo Gaussiano, por lo que se considera adecuado describir la estimación del exponente obtenido a partir de métodos fractales similares (análisis por dispersión o **DFA**) por medio de la media \pm **DE** (Bassingthwaighte y Raymond, 1995).

En los resultados que se muestran en la tabla 5, no se encontraron diferencias significativas entre las medias de α_1 y son consistentes con lo encontrado por Echeverría y Cols. (2006), aun para segmentos tan cortos como de 50 intervalos RR.

Tabla 5. Análisis estadístico de las 54 series de tiempo. Valor medio más/menos dos desviaciones estándar ($\alpha_1 \pm 2DE$), así como la prueba de normalidad y análisis de varianza (ANOVA) de una vía para medidas repetidas entre los valores de α_1 obtenidos a partir de las 54 series de tiempo completas de sujetos sanos y sus segmentos iniciales que involucraban únicamente 50, 100, 200 y 300 intervalos RR.

Serie de Tiempo	α_1 (media \pm 2DE)			
Serie completa (cerca de 40,000 intervalos)	1.2754 \pm 0.4092			
Segmentos de 300 intervalos	1.2472 \pm 0.6242			
Segmentos de 200 intervalos	1.2524 \pm 0.6958			
Segmentos de 100 intervalos	1.2604 \pm 0.8022			
Segmentos de 50 intervalos	1.2170 \pm 0.9270			
Prueba de normalidad				
Coefficientes de normalidad en los residuos	Valor en la prueba	Nivel de Probabilidad	Decisión (Alfa=0.05)	
Asimetría	-1.3104	0.190057	Acepta	
Curtosis	-1.5419	0.123096	Acepta	
Ómnibus	4.0947	0.129079	Acepta	
Tabla de análisis de varianza				
Término	Grados de libertad	Razón F	Nivel de Probabilidad	Potencia (Alfa=0.05)
A:Series de tiempo	4	0.77	0.546948	0.244571
B:Sujetos	53	15.52	0.000000*	1.000000
AB	212			
*alfa significativa 0.05				

En la figura 26 se muestra la gráfica de dispersión entre el exponente de escalamiento α_1 derivado de las 54 series de tiempo completas y el exponente α_1 que se obtuvo a partir de sus segmentos de 300 intervalos, y que presenta un **coeficiente de correlación de Pearson (r)** de 0.575 (con una probabilidad $p < 10^{-5}$).

Sin embargo la gráfica de Bland-Altman de las diferencias entre los α_1 derivados de las 54 series de tiempo completa y los obtenidos a partir de sus segmentos de 300 intervalos contra su valor promedio (Figura 27) pone de manifiesto un sesgo como se indica por un coeficiente de correlación de Pearson significativo de -0.47 (con una probabilidad $p < 10^{-4}$).

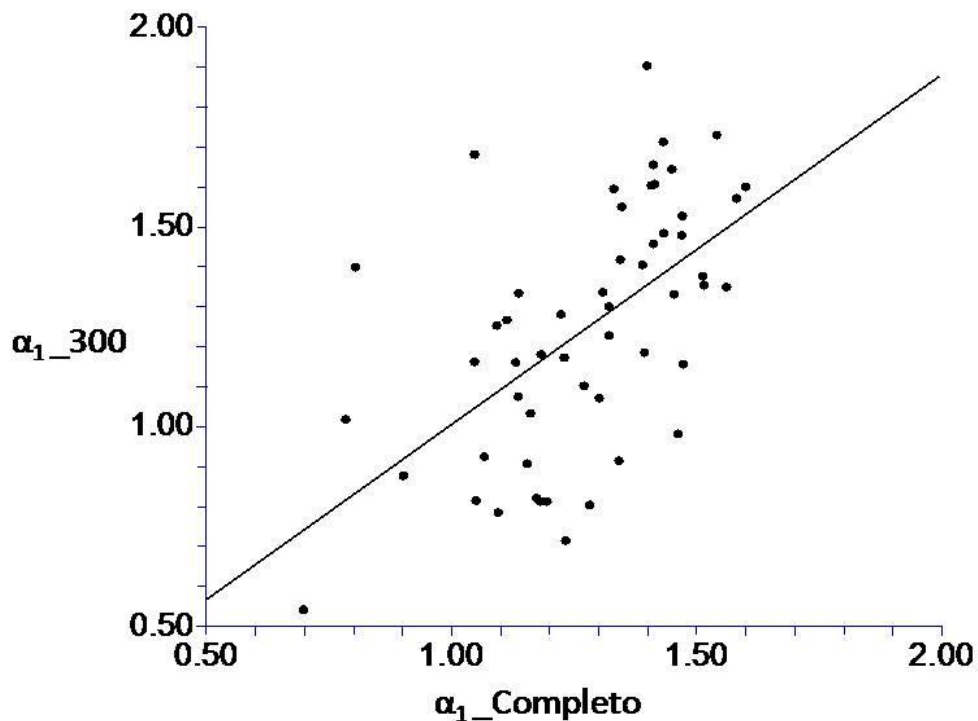


Figura 26. Gráfica de dispersión entre los exponentes fractales α_1 de las series completas y las series de 300 muestras. En la gráfica el exponente fractal $\alpha_1_Completo$ es el obtenido a partir de las 54 series de tiempo completas y el exponente α_1_300 se determina a partir de sus segmentos de 300 intervalos RR. La regresión lineal también se presenta con $y = 0.88 x + 0.13$, y un coeficiente de correlación de Pearson $r = 0.575$ ($p < 10^{-5}$).

Además se obtuvo un valor del coeficiente de correlación intraclase r_i de 0.158 con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.072 +0.365]. Dado tal sesgo y el hecho de que los límites del coeficiente de correlación intraclase r_i están claramente por debajo de 0.75, los resultados indican que el exponente de escalamiento α_1 derivado de la serie completa y el obtenido de segmentos cortos de 300 intervalos no son intercambiables (Lee y Cols., 1989), a pesar de tener una relación lineal con correlación significativa.

Al tener identificado un sesgo no constante en la figura 27, los datos utilizados en esta figura se transformaron logarítmicamente. El sesgo aun permaneció en los datos (coeficiente de correlación de Pearson de -0.47 con una probabilidad $p < 10^{-3}$), lo que impide ofrecer un intervalo de confianza con respecto a la estimación de α_1 derivado de segmentos cortos de 300 muestras de datos reales (Bland y Altman, 1986).

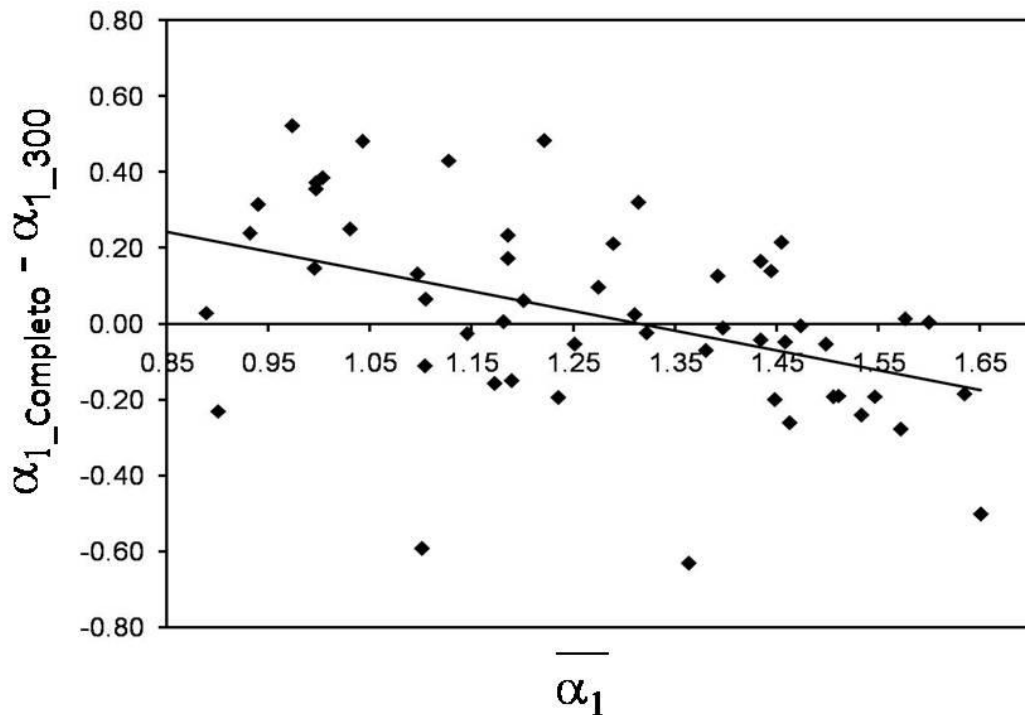


Figura 27. Gráfica de Bland-Altman de los exponentes fractales α_1 de las series completas y las series de 300 muestras. En el eje vertical las diferencias entre los α_1 derivados de las 54 series de tiempo completas ($\alpha_{1_completo}$) y los obtenidos a partir de sus segmentos de 300 muestras (α_{1_300}) y en el eje horizontal su valor promedio ($\overline{\alpha_1}$). La regresión lineal observada ($y = -0.52x + 0.69$) muestra un sesgo, el coeficiente de correlación de Pearson tiene un valor de -0.47 ($p < 10^{-3}$).

Los resultados para los datos sintéticos se muestran en la tabla 6, se presenta el valor promedio de la diferencia entre el exponente de escalamiento α_1 derivado de la serie sintética completa ($\alpha_T = 1$) y el determinado en los segmentos que involucraban únicamente 50, 100, 200, 300 y 13,000 muestras, se incluye también su valor de dispersión ($\pm 2DE$).

Tabla 6. Resultados para datos sintéticos con un exponente de escalamiento $\alpha_T = 1$. Se presenta el promedio de la diferencia entre el α_1 derivado de la serie sintética completa y todos los segmentos que involucraban únicamente 50, 100, 200, 300 y 13,000 muestras y su dispersión ($\pm 2 DE$).

Serie de Tiempo	Diferencia (media $\pm 2DE$)
Segmentos de 13,000 intervalos	-0.0002 \pm 0.0266
Segmentos de 300 intervalos	0.0023 \pm 0.1670
Segmentos de 200 intervalos	0.0037 \pm 0.1971
Segmentos de 100 intervalos	0.0088 \pm 0.2785
Segmentos de 50 intervalos	0.0241 \pm 0.4032

Se observa que las diferencias son muy cercanas a cero para todos los segmentos, pero la **DE** disminuye conforme la longitud del segmento se incrementa. Se obtuvieron resultados semejantes para otras dos series sintéticas (exponente de escalamiento α_T de 0.5 y 1.5), mostrándose diferencias promedio cercanas a cero y **DE** similares independientemente del comportamiento del exponente de escalamiento particular (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados para datos sintéticos con $\alpha_T = 0.5, 1$ y 1.5 . Se presenta el valor promedio de la diferencia $\pm 2 DE$ entre el α_1 derivado de la serie sintética completa ($\alpha_T = 1$) y todos los segmentos que involucraban únicamente 300 muestras.

α_T	0.5	1	1.5
Diferencia (mean $\pm 2 SD$)	-0.0000 \pm 0.1334	0.0023 \pm 0.1670	0.0074 \pm 0.1782

La amplitud en la variación al estimar el exponente de escalamiento α_1 obtenida a partir del coeficiente de variación (**CV**) se muestra en la figura 28 tanto para datos reales

como sintéticos como función de la longitud de los segmentos (L). El CV para datos reales obtenidos del pNN23 se presenta también en la figura 28. Se observa la dependencia del CV con respecto a la longitud L de los segmentos, en particular los datos sintéticos tienen un comportamiento similar al error estándar de la media ($CV=134.5L^{-0.47}$).

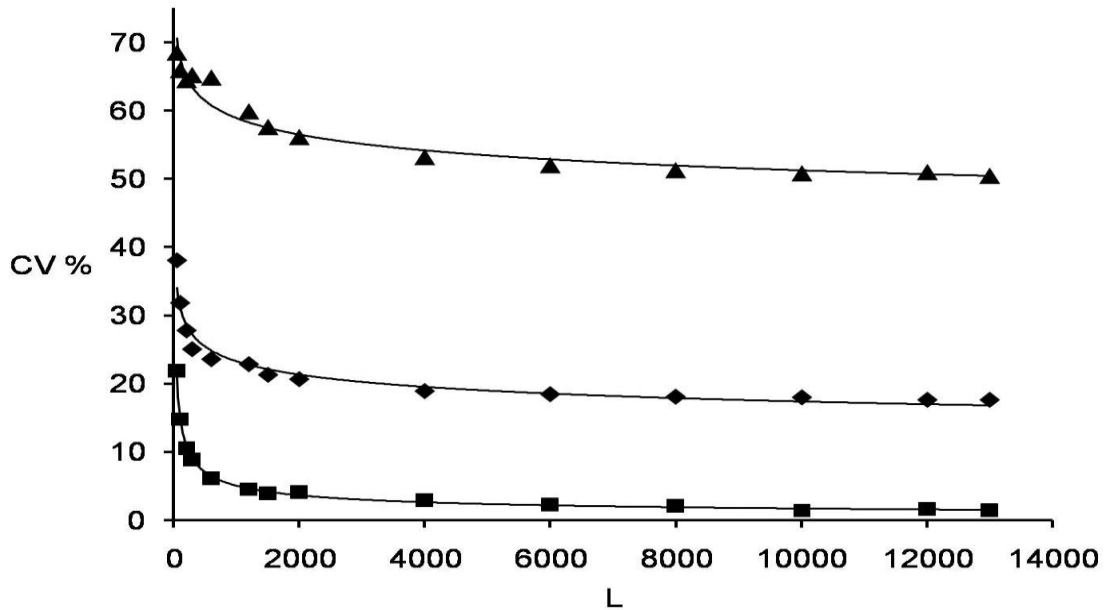


Figura 28. Gráfica del coeficiente de variación del exponente de escalamiento α_1 con respecto a la longitud de los segmentos. En el eje vertical el coeficiente de variación del exponente de escalamiento α_1 (CV %) y en el eje horizontal la longitud de los segmentos para datos reales (diamantes), y sintéticos (cuadrados). Se incluyen sus correspondientes aproximaciones polinomiales: para los datos reales $CV = 55.9L^{-0.12}$ ($r=0.97$, reales); para los datos sintéticos $CV=134.5L^{-0.47}$ ($r = 0.99$). Como elemento de comparación se muestran los resultados para la magnitud estadística pNN23 (con triángulos) de CV versus L ; $CV = 89.3L^{-0.06}$ ($r=0.98$).

En la figura 29 se grafica la diferencia entre el exponente de escalamiento $\alpha_T = 1$ de la serie sintética completa ($\alpha_T = 1$) y el obtenido a partir de los 435 secciones consecutivas de esta serie con segmentos de 300 muestras.

En la figura 29 se observa que los datos se distribuyen de manera uniforme a lo largo de las secciones (diferencias positivas o negativas) de la serie con 300 muestras. Además se verificó la normalidad por la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov ($p=0.90$), mostrando concordancia como se indica por la diferencia de medias

(0.0023 ± 0.167) y por el coeficiente de correlación de Pearson $r = -0.0006$ (diferencias no significativamente diferentes de cero con $p = 0.99$).

El intervalo de confianza del 95% para la variación en la estimación de α_1 al utilizar un número limitado de muestras (300) fue de $[-0.1783 + 0.1828]$ (Bland y Altman, 1986).

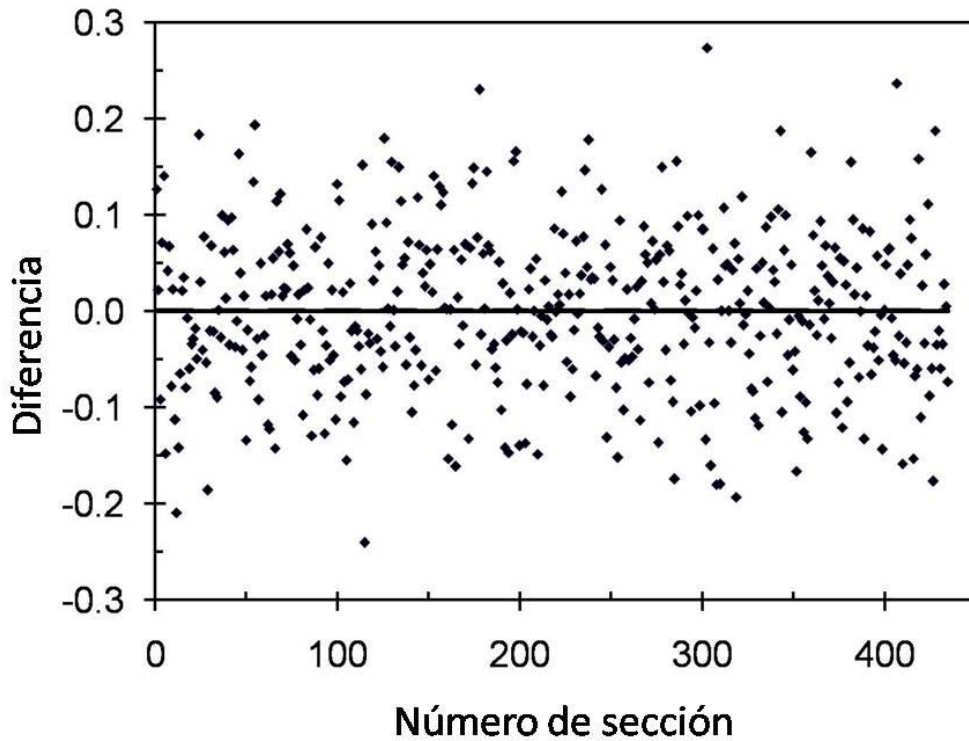


Figura 29. Gráfica de la diferencia entre el exponente de escalamiento $\alpha_T = 1$ de la serie sintética completa ($\alpha_T = 1$) y el obtenido a partir de los 435 secciones consecutivas de esta serie con segmentos de 300 muestras. Se presenta también la línea de regresión lineal de la diferencia versus el número de sección (línea continua al centro), $r = -0.0006$ (diferencias significativas no diferentes de cero con $p = 0.99$).

4.2.- Resultados de la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca en la mujer durante el embarazo.

En todas las mujeres embarazadas estudiadas no hubo complicaciones clínicas reportadas a lo largo de la gestación. En la tabla 8 se presentan las características generales de cada uno de los grupos de la población estudiada: las **semanas de gestación (SDG)**, el **número de embarazos (Gesta)**, el **número de partos o cesáreas (Para)**, las **semanas de gestación al final del embarazo (SDGF)**, el porcentaje de cesáreas y de partos en el grupo, el valor del Apgar del niño a los cinco minutos del nacimiento, la edad de la mujer, la talla, el peso el día del registro, la **presión arterial sistólica (PAS)** y **diastólica (PAD)** el día del registro.

Tabla 8. Características generales (promedio \pm 2DE) de la población, para cada uno de los grupos de estudio. Las semanas de gestación (**SDG**), el número de embarazos (**Gesta**), el número de partos o cesáreas (**Para**), las semanas de gestación al final del embarazo (**SDGF**), el porcentaje de cesárea y de partos en cada grupo, el índice Apgar al nacimiento del niño, la edad, la talla, el peso, la presión arterial sistólica (**PAS**) y la presión arterial diastólica (**PAD**) de la mujer el día del registro.

	G0	G1	G2	G3	G4
N	30	30	30	30	30
SDG		10.4 \pm 2.1	17.6 \pm 2.4	28.1 \pm 2.3	34.9 \pm 2.2
intervalo	0	6 a 13.5	14.2 a 22	23.1 a 31.1	31.6 a 40
Gesta		2 \pm 1	2 \pm 1	2 \pm 1	1 \pm 1
intervalo	0	1 a 4	1 a 5	1 a 5	1 a 5
Para		1 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1	0 \pm 1
intervalo	0	0 a 2	0 a 3	0 a 4	0 a 4
SDGF		39.0 \pm 1.9	39.4 \pm 0.5	39.1 \pm 1.5	39.3 \pm 0.9
intervalo	0	34 a 42	38.4 a 40	35.6 a 41	38 a 41
% Cesáreas	0	50	50	70	40
% Partos	0	50	50	30	60
Apgar		9 \pm 0	9 \pm 0	9 \pm 1	9 \pm 0
intervalo	0	8 a 9	8 a 9	7 a 9	8 a 9
Edad (años)	23 \pm 3	26 \pm 5	24 \pm 5	26 \pm 5	24 \pm 4
intervalo	18 a 29	17 a 35	17 a 34	17 a 35	17 a 33
Talla (m)	1.53 \pm 0.04	1.56 \pm 0.04	1.54 \pm 0.04	1.54 \pm 0.04	1.54 \pm 0.03
intervalo	1.45 a 1.60	1.48 a 1.65	1.46 a 1.62	1.48 a 1.60	1.49 a 1.62
Peso (kg)	58 \pm 6	63 \pm 11	64 \pm 11	69 \pm 12	73 \pm 9
intervalo	46 a 65	47 a 79	48 a 83	53 a 92	59 a 90
PAS (mmHg)	111 \pm 6	108 \pm 7	111 \pm 7	116 \pm 6	111 \pm 8
(intervalo)	101 a 120	100 a 120	100 a 123	101 a 125	90 a 120
PAD (mmHg)	66 \pm 3	66 \pm 5	66 \pm 7	71 \pm 3	69 \pm 6
(intervalo)	60 a 72	60 a 75	60 a 80	66 a 76	60 a 80

En la figura 30 se observa por medio de una gráfica de cajas la distribución en los grupos de mujeres embarazadas para las **SDG**, los valores de **Gesta** y los de **Para**. En el caso de los parámetros **Gesta** y **Para** se observa una distribución semejante en los diferentes grupos, una prueba ANOVA Kruskal Wallis de una vía indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$).

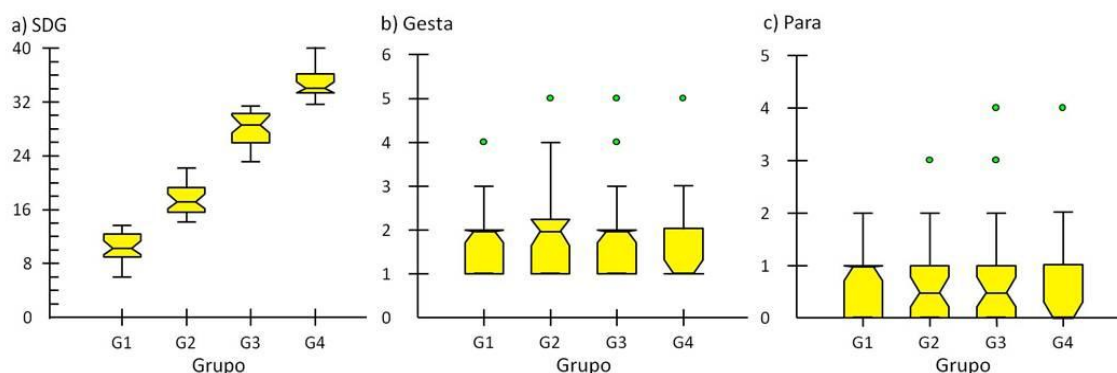


Figura 30. Gráfica de cajas para SDG, Gesta y Para en cada uno de los grupos de mujeres embarazadas. En el inciso a) las semanas de gestación (**SDG**); en b) el número de embarazos (**Gesta**); y por último en c) el número de partos o cesáreas (**Para**).

En la figura 31 se exhibe la gráfica de cajas para la edad, la talla y el peso para cada uno de los grupos estudiados, en el caso de la edad y la talla la prueba ANOVA Kruskal Wallis de una vía indica que no se observan diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$), en el peso la prueba prueba T (se utilizó a causa de que la varianzas son diferentes) indica que hay diferencias significativas entre el grupo de no embarazo y los grupos **G3** y **G4** ($p < 0.001$), así como entre el **G1** y **G4** ($p < 0.005$).

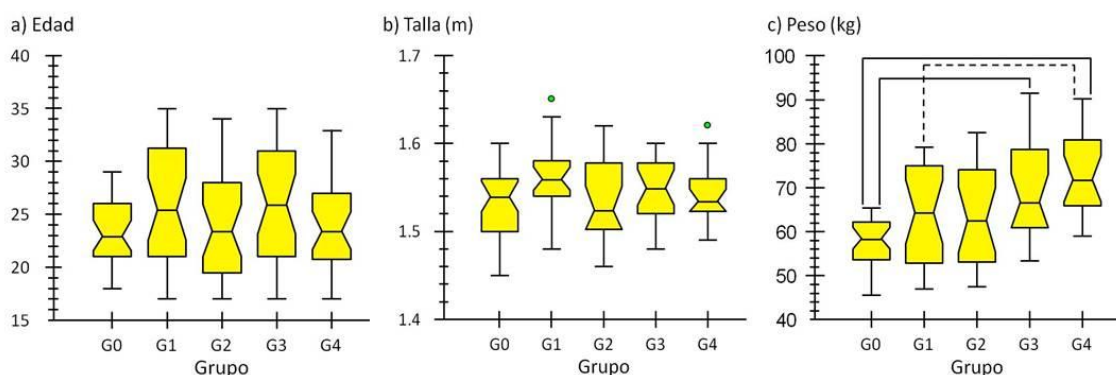


Figura 31. Gráfica de cajas de edad, talla y peso para los grupos **G0** a **G4**. En a) la edad; en b) la Talla y en c) el peso. En la gráfica de cajas del peso se indica que existen diferencias por medio de rayas continuas de **G0** con **G3** y **G4** ($p < 0.001$) y con rayas punteadas para **G1** con **G4** ($p < 0.005$).

Para los cuatro grupos de mujeres embarazadas se presentan las gráficas de cajas para la presión arterial sistólica (**PAS**) y diastólica (**PAD**) en la figura 32. En esta se indica por medio de rayas continuas la existencia de diferencias estadísticamente significativas. Hay diferencias en la presión arterial sistólica entre los grupos **G1** y **G3** ($p < 0.05$), determinada a partir de una prueba Anova de una vía. En la presión diastólica existen diferencias significativas entre el grupo **G3** y los grupos **G0** y **G1** ($p < 0.005$) evaluada por medio de una prueba T, dada las diferencias en las varianzas.

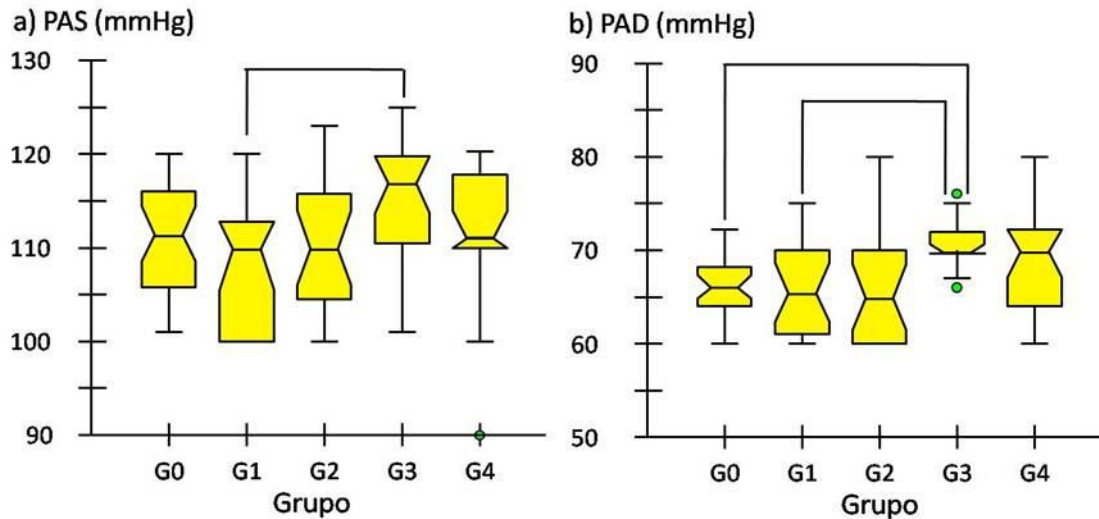


Figura 32. Gráfica de cajas de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en los grupos **G0** a **G4**. Las líneas continuas indican la existencia de diferencias significativas en la presión arterial sistólica entre los grupos **G1** y **G3** ($p < 0.05$) y en la presión arterial diastólica entre el grupo **G3** y los grupos **G0** y **G1** ($p < 0.005$).

En la figura 33 se muestran una serie de tiempo RR típica para una mujer de cada uno de los grupos y sus resultados correspondientes al intervalo promedio RR (RR_{PROM}), la raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos sucesivos ($RMSSD$), el exponente de escalamiento de corto plazo α_1 , el exponente de escalamiento de corto plazo de magnitud (α_{1mag}) y el exponente de escalamiento de corto plazo de signo (α_{1sig}). En la figura 33 en el inciso a) se observan los resultados para una mujer del grupo de no embarazadas **G0**, en b) los datos correspondientes a una mujer del grupo **G1** que pertenece al primer trimestre (8 **SDG**), la mujer que representa al segundo trimestre (18 **SDG**) del grupo **G2** se muestra en el inciso c), el grupo **G3** con una mujer en la 28 **SDG** en el inciso d) y finalmente el grupo **G4** en el inciso e) con una mujer en la 34 **SDG**.

Se advierte que conforme avanza la edad gestacional el intervalo RR_{PROM} y las fluctuaciones RR se empiezan a reducir, observación respaldada con base en $RMSSD$.

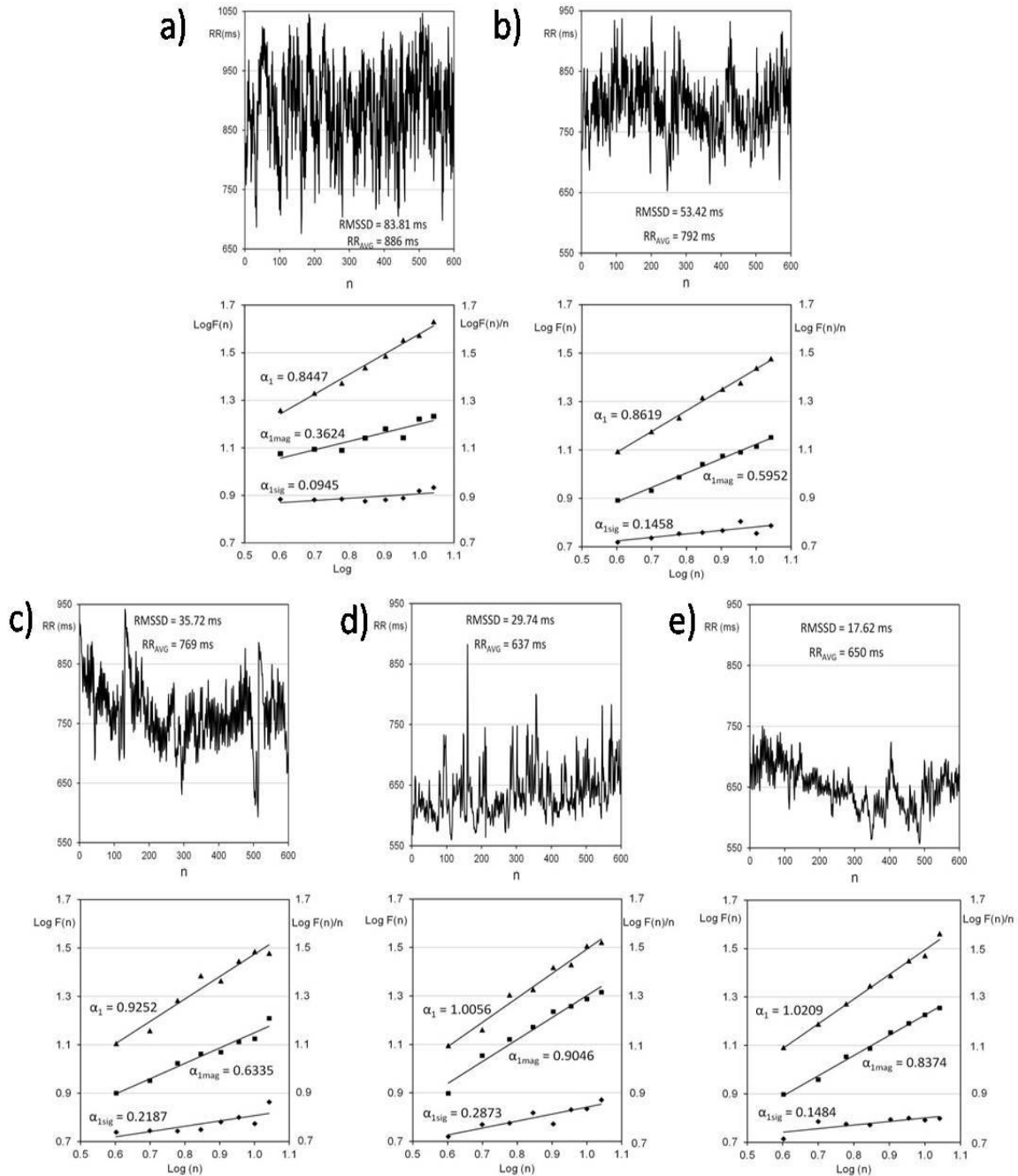


Figura 33. Series de tiempo de los intervalos RR y sus correspondientes valores de RR_{PROM} , **RMSSD**, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} para una mujer de cada uno de los grupos. En a) los resultados para una mujer no embarazada; b) los datos de una mujer de **G1** que corresponden al primer trimestre de gestación (8 **SDG**); c) Es el caso del **G2** que corresponde al segundo trimestre (18 **SDG**); d) El **G3** que corresponde a la 28 **SDG** y e) El caso que corresponde a **G4** con 34 **SDG**. En las figuras n representa el número del intervalo RR, $F(n)$ indica la raíz cuadrática media de las fluctuaciones promedio del **DFA**. Se presentan los resultados de $F(n)$ vs n (o $f(n)/n$ vs n), utilizados en la estimación de los exponentes de escalamiento α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} para cada uno de los grupos, relaciones que en cada figura se desplazaron con el propósito de una mejor visualización.

En el caso del exponente de escalamiento α_1 se alcanza a distinguir una tendencia a ir creciendo hacia un valor cercano a la unidad. Para el exponente de escalamiento α_{1mag} del inciso c) (que corresponde al **G2**) al inciso d) (grupo **G3**) existe un aumento importante en su valor. Por último el exponente de escalamiento α_{1sig} no presenta grandes variaciones a lo largo del embarazo.

En la tabla 9 se tienen para cada uno de los grupos los valores promedios, la desviación estándar (DE) y los valores mínimos y máximos encontrados para las variables estudiadas: RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} . Los valores promedio de RR_{PROM} y $RMSSD$ del grupo de mujeres no embarazadas (**G0**) son mayores que los correspondientes a los grupos de mujeres embarazadas (**G1** a **G4**). En la tabla 9, se observa un incremento en los valores del exponente de escalamiento de corto plazo α_1 conforme el embarazo avanza, el valor promedio del grupo **G4** que corresponde al tercer trimestre tiene un valor del exponente α_1 muy cercano a la unidad. También se nota que el exponente de signo α_{1sig} crece pero a una razón menor. El exponente de escalamiento de magnitud α_{1mag} es muy semejante entre el grupo de mujeres no embarazadas y los grupos que corresponden a la primera mitad del embarazo (**G1** y **G2**), no así con el grupo del final del embarazo (**G4**).

Tabla 9. Valores promedio y desviación estándar (DE) en cada uno de los grupos de estudio de las variables RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$ y $\alpha_{1(sig)}$.

	G0	G1	G2	G3	G4
RR_{PROM} (ms)	891 ± 106	850 ± 100	807 ± 93	738 ± 84	723 ± 75
Intervalo	604 a 1064	637 a 993	639 a 994	578 a 888	584 a 856
$RMSSD$ (ms)	61 ± 23	54 ± 20	42 ± 16	29 ± 13	29 ± 11
Intervalo	16 a 94	22 a 101	10 a 81	12 a 57	9 a 53
α_1	0.81 ± 0.17	0.84 ± 0.20	0.93 ± 0.15	0.96 ± 0.15	0.98 ± 0.17
Intervalo	0.51 a 1.16	0.55 a 1.18	0.68 a 1.20	0.72 a 1.22	0.68 a 1.32
α_{1mag}	0.53 ± 0.13	0.52 ± 0.13	0.54 ± 0.11	0.64 ± 0.17	0.73 ± 0.14
Intervalo	0.22 a 0.73	0.24 a 0.75	0.35 a 0.79	0.39 a 1.00	0.45 a 0.93
α_{1sig}	0.07 ± 0.13	0.07 ± 0.13	0.11 ± 0.14	0.13 ± 0.16	0.15 ± 0.16
Intervalo	-0.23 a 0.31	-0.20 a 0.35	-0.18 a 0.43	-0.16 a 0.49	-0.13 a 0.58

En la figura 34 se presenta la gráfica de cajas de cada uno de los cinco grupos para los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} . En la figura 34 se indica por medio de líneas la existencia de diferencias significativas entre grupos en los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 y α_{1mag} . En el caso de diferencias con el grupo del último trimestre (**G4**) se marca con una línea continua, y para el grupo que corresponde al final del segundo trimestre y principio del tercer trimestre (**G3**) se indica por medio de una línea entrecortada. El grupo del segundo trimestre (**G2**) tuvo diferencias significativas en los parámetros RR_{PROM} y $RMSSD$ con el grupo de mujeres no embarazadas y se denotan por medio de una línea punteada. El único parámetro que no tuvo diferencias significativas entre los grupos fue el exponente de escalamiento de corto plazo α_{1sig} .

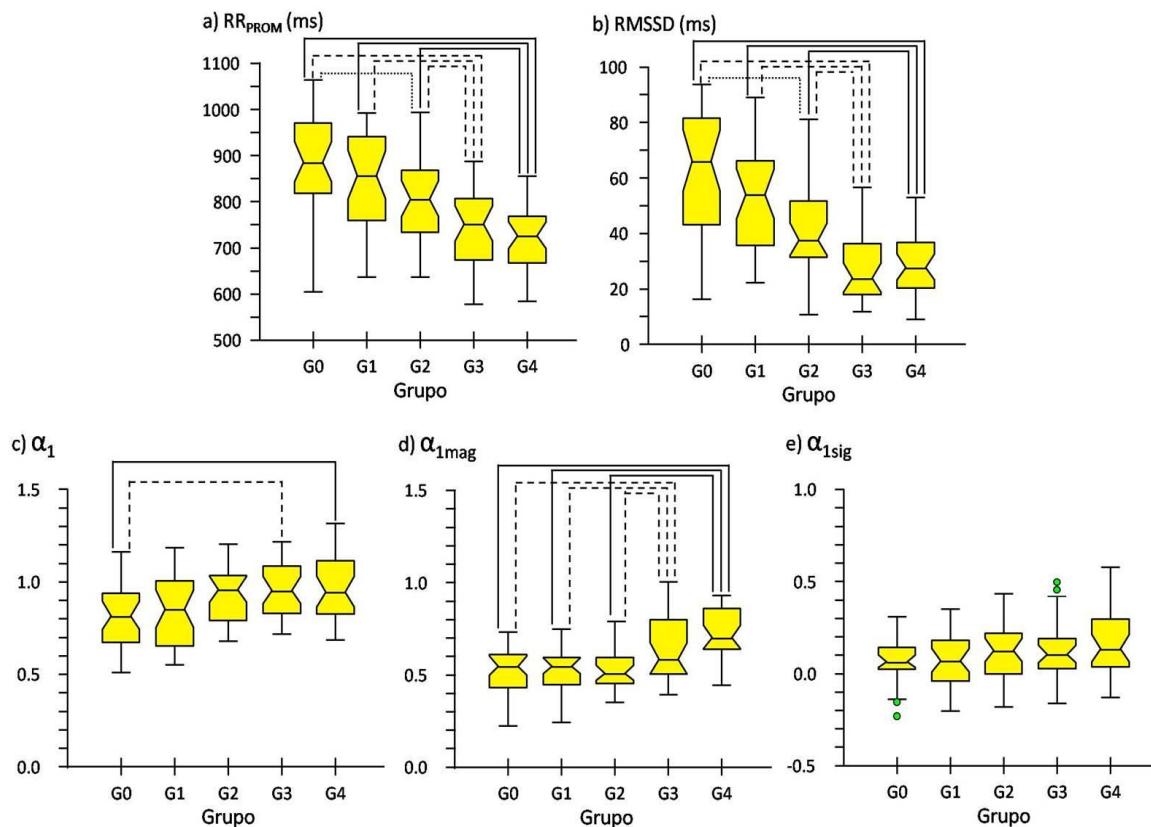


Figura 34. Diagrama de cajas de los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} para los grupos **G0**, **G1**, **G2**, **G3** y **G4**. El **G0** pertenece al grupo de mujeres no embarazadas, **G1** corresponde al primer trimestre, **G2** al segundo trimestre, **G3** incluye al final del segundo y principio del tercer trimestre y **G4** que involucra al último trimestre de gestación. Las líneas continuas indican diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo **G4**, las líneas entrecortadas en relación al grupo **G3** y para el grupo **G2** con línea punteada.

En la tabla 10 se presenta un resumen de los resultados de la prueba estadística T realizada entre los grupos para todos los parámetros, indicando los valores de probabilidad en los grupos que tuvieron diferencias. Adicionalmente se realizaron los siguientes análisis estadísticos.

En el caso de la cuantificación de RR_{PROM} se realizó el análisis de varianza (**ANOVA**) de una vía con una prueba F que indica diferencias entre los grupos ($p < 10^{-6}$), la prueba a posteriori utilizada fue la comparación múltiple de Tukey-Kramer que muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el grupo de mujeres no embarazadas (**G0**) con respecto a los grupos del segundo trimestre (**G2**), fin del segundo e inicio del tercer trimestre (**G3**) y último trimestre (**G4**), además de indicar diferencias entre los grupos de la primer mitad de la gestación (**G1** y **G2**) con respecto a los de la segunda mitad (**G3** y **G4**).

En el análisis estadístico de **RMSSD** se rechaza la igualdad de varianzas, por lo que para comparar los grupos se utilizó una prueba T que revela las mismas diferencias entre grupos encontradas en RR_{PROM} .

La prueba estadística utilizada en el análisis del exponente de escalamiento α_1 fue una **ANOVA** de una vía Kruskal-Wallis por rangos (dado que se rechaza la prueba de normalidad) que denota diferencias entre los grupos ($p < 0.005$). La prueba a posteriori realizada fue la comparación múltiple Kruskal-Wallis por rangos (con prueba Bonferroni) que indica únicamente diferencias significativas ($p < 0.005$) entre el grupo de mujeres no embarazadas (**G0**) con respecto a los grupos de la segunda mitad del embarazo (**G3** y **G4**).

Para el exponente de escalamiento α_{1mag} se utilizó el **ANOVA** de una vía con una prueba F que señala diferencias entre los grupos ($p < 10^{-6}$). La prueba a posteriori empleada es la comparación múltiple Tukey-Kramer que marca diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el grupo de no embarazo (**G0**) y los grupos de la segunda mitad del embarazo (**G3** y **G4**); y entre los grupos de la primera parte del embarazo (**G1** y **G2**) con respecto los grupos de la parte final de la gestación (**G3** y **G4**).

En el exponente de escalamiento de corto plazo α_{1sig} no se observan diferencias entre los diferentes grupos de acuerdo al **ANOVA** de una vía con una prueba F ($p > 0.1$).

Tabla 10. Resultados de la prueba estadística T en la comparación entre los cinco grupos **G0** a **G4** de los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} .

Comparación	RR_{PROM}	$RMSSD$	α_1	α_{1mag}	α_{1sig}
G0 vs G1	NDS	NDS	NDS	NDS	NDS
G0 vs G2	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^b	$P < 10^{-3}$ ^c	NDS	NDS	NDS
G0 vs G3	$P < 10^{-6}$ ^d	$P < 10^{-6}$ ^d	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^b	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^a	NDS
G0 vs G4	$P < 10^{-6}$ ^d	$P < 10^{-6}$ ^d	$P < 10^{-3}$ ^c	$P < 10^{-6}$ ^d	NDS
G1 vs G2	NDS	NDS	NDS	NDS	NDS
G1 vs G3	$P < 10^{-4}$ ^d	$P < 10^{-6}$ ^d	NDS	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^a	NDS
G1 vs G4	$P < 10^{-5}$ ^d	$P < 10^{-6}$ ^d	NDS	$P < 10^{-6}$ ^d	NDS
G2 vs G3	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^a	$P < 10^{-3}$ ^b	NDS	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^a	NDS
G2 vs G4	$P < 5 \times 10^{-3}$ ^c	$P < 10^{-3}$ ^c	NDS	$P < 10^{-6}$ ^d	NDS
G3 vs G4	DNS	NDS	NDS	NDS	NDS

Las mujeres no embarazadas pertenecen al grupo **G0**, el grupo **G1** corresponde a mujeres en el primer trimestre de la gestación, el grupo **G2** se relaciona con mujeres en el segundo trimestre, el grupo **G3** involucra a mujeres entre el final del segundo trimestre y el inicio del tercer trimestre y finalmente el grupo **G4** son las mujeres del último trimestre del embarazo. NDS corresponde a que no existen diferencias significativas.

^a Potencia estadística mayor al 60%

^b Potencia estadística mayor al 70%

^c Potencia estadística mayor al 80%

^d Potencia estadística mayor al 90%

En la tabla 11 se encuentran los resultados para el **coeficiente de correlación de rangos de Spearman** (r_s) (se utilizó debido al rechazo en la prueba de normalidad de residuos entre algunos parámetros) entre los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$, $\alpha_{1(sig)}$ que se determinaron para todas las series (N = 120) a lo largo de la gestación, sin tomar en cuenta al grupo al que pertenecían. Se anexa también el coeficiente de Spearman obtenido entre estos parámetros y la semana de gestación (**SDG**). La falta de correlaciones significativas ($p > 0.05$) se identificó únicamente para los exponentes α_1 vs α_{1mag} , así como para el exponente α_{1sig} vs **SDG**.

Tabla 11. El coeficiente de correlación de rangos de Spearman (r_s) entre los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} . También se incluye el valor del coeficiente entre estos parámetros y la semana de gestación (SDG).

	RR_{PROM}	$RMSSD$	α_1	α_{1mag}	α_{1sig}	SDG
RR_{PROM}	1.00	0.66	-0.34	-0.27	-0.25	-0.43
$RMSSD$		1.00	-0.45	-0.19	-0.28	-0.50
α_1			1.00	0.17*	0.69	0.21
α_{1mag}				1.00	0.23	0.46
α_{1sig}					1.00	0.13*
SDG						1.00

*Indica que la correlación no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$) y la potencia estadística menor al 60%).

En la figura 35 se presentan las gráficas de dispersión entre los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} , α_{1sig} y la semana de gestación (SDG). Se distingue que la recta de regresión para el exponente de escalamiento α_{1sig} tiene una pendiente igual a cero ($p > 0.05$).

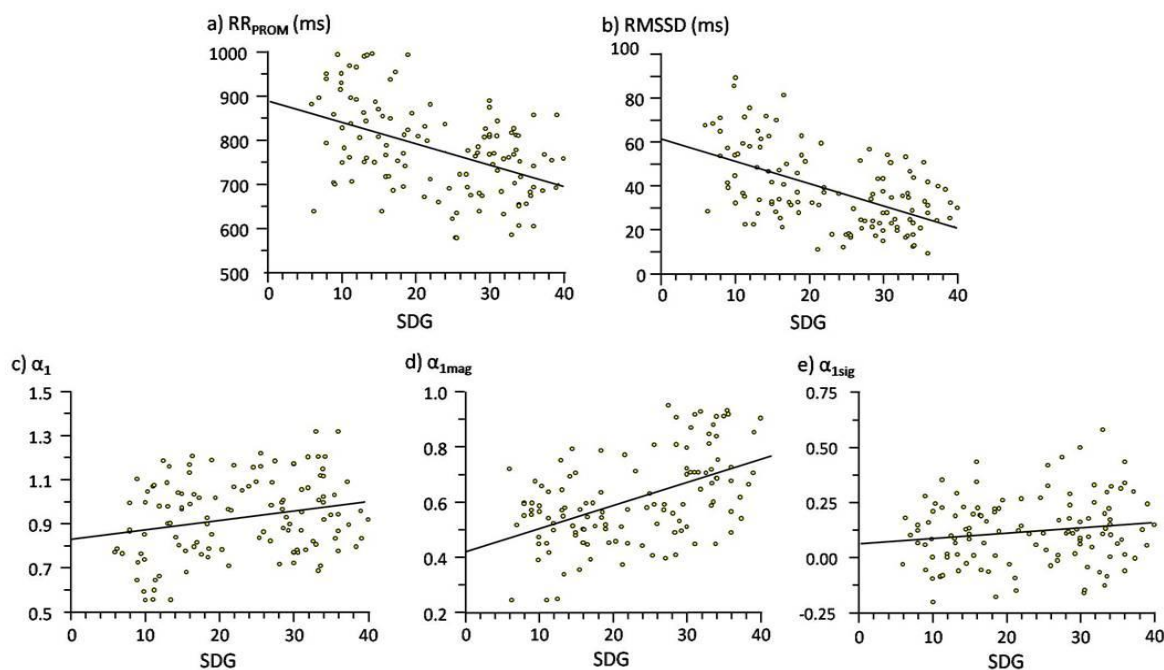


Figura 35. Gráficas de dispersión para los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} en relación con las semanas de gestación (SDG). En a) RR_{PROM} con un coeficiente de regresión β igual -4.8 ($p < 10^{-4}$); b) $RMSSD$ con $\beta = -1$ ($p < 10^{-4}$); c) α_1 con $\beta = 0.004$ ($p < 10^{-2}$); d) α_{1mag} con $\beta = 0.008$ ($p < 10^{-4}$); e) α_{1sig} con $\beta = 0.002$ ($p > 0.05$).

Con el fin de observar el efecto de embarazos anteriores sobre los parámetros evaluados, en cada grupo de mujeres embarazadas (**G1** a **G4**) se separaron las mujeres primigestas de las multigestas. Los resultados para la comparación estadística por medio de una prueba ANOVA de una vía para los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , $\alpha_{1(mag)}$, $\alpha_{1(sig)}$ se presenta en la tabla 12, entre los conjuntos de mujeres primigestas (**G1P**, **G2P**, **G3P** y **G4P**) y el grupo de mujeres multigestas respectivo (**G1M**, **G2M**, **G3M** y **G4M**). Se observan diferencias significativas entre primigestas y multigestas en $RMSSD$ del grupo **G1** ($P < 0.001$) y en el grupo **G4** para el exponente de escalamiento α_1 ($p < 0.05$).

Tabla 12. Comparación estadística entre primigestas y multigestas. La evaluación se realizó por medio de una prueba ANOVA de una vía entre los conjuntos de mujeres primigestas (**G1P**, **G2P**, **G3P** y **G4P**) y el correspondiente grupo de mujeres multigestas (**G1M**, **G2M**, **G3M** y **G4M**) para los parámetros RR_{PROM} , $RMSSD$, α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} . Adicionalmente al nombre del grupo se indica entre paréntesis el tamaño del grupo.

	G1P (10)	G1M (20)	G2P (14)	G2M (16)	G3P (14)	G3M (16)	G4P (21)	G4M (9)
$RR_{PROM} \pm DE$ (ms)	885±95	832±100	804±91	809±97	755±79	724±88	726±74	717±80
$RMSSD \pm DE$ (ms)	68±20*	47±17*	44±13	40±19	31±13	27±13	31±11	24±10
$\alpha_1 \pm DE$	0.81±0.21	0.86±0.19	0.92±0.15	0.94±0.16	0.90±0.14	1.00±0.15	0.93±0.16**	1.07±0.17**
$\alpha_{1(mag)} \pm DE$	0.6±0.1	0.5±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.7±0.2	0.6±0.2	0.7±0.1	0.7±0.2
$\alpha_{1(sig)} \pm DE$	0.1±0.1	0.1±0.1	0.2±0.1	0.1±0.2	0.1±0.1	0.1±0.2	0.1±0.2	0.2±0.2

*indica $p < 0.001$ y potencia estadística igual a 80%.

**indica $p < 0.05$ y potencia estadística igual a 55%.

En la figura 36 se muestran las gráficas de cajas de los parámetros que mostraron diferencias. En el inciso a) se observa como el valor de $RMSSD$ disminuye conforme el embarazo avanza y se indica por medio de una raya continua los grupos de mujeres primigestas y multigestas que tuvieron diferencias significativas **G1P** vs **G1M** ($p < 0.001$). En todos los grupos (**G1** a **G4**) se advierte un valor mayor de $RMSSD$ en las mujeres primigestas con respecto a las multigestas.

El comportamiento para el exponente de escalamiento α_1 se presenta en el inciso b) de la figura 36 y se indica por medio de una línea continua el grupo que corresponde al final de la gestación que tuvo diferencias estadísticamente significativas entre primigestas y multigestas ($p < 0.05$). En todos los grupos se percibe un valor mayor del exponente de escalamiento α_1 en las mujeres multigestas.

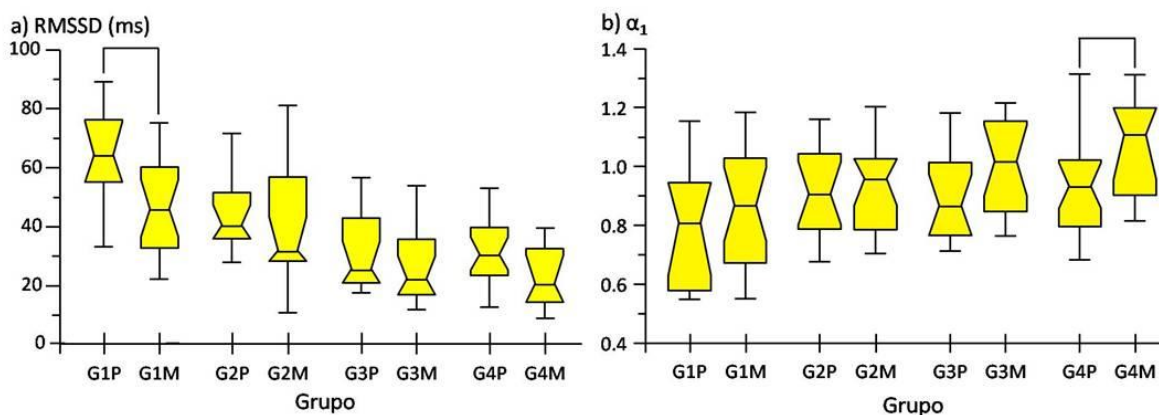


Figura 36. Gráfica de cajas de mujeres primigestas y multigestas. En el inciso a) la gráfica de cajas del valor **RMSSD** en cada grupo a lo largo de la gestación para los grupos de mujeres primigestas (**G1P** a **G4P**) y para los grupos de mujeres multigestas (**G1M** a **GM4**), se indica con una línea continua el conjunto **G1P** y **G1M** en el cual existieron diferencias significativas ($p < 0.001$). En el inciso b) la gráfica de cajas del exponente fractal α_1 para los grupos de mujeres primigestas (**G1P** a **G4P**) y para los grupos de mujeres multigestas (**G1M** a **G4M**) a lo largo de la gestación, se indica con una línea continua el conjunto **G4P** y **G4M** en el cual existieron diferencias significativas ($p < 0.05$).

En la figura 37 se muestra en el inciso a) la gráfica de dispersión entre el valor del exponente de escalamiento α_1 y el número de gestaciones ($\beta = 0.01$ y $p > 0.5$) con un valor del coeficiente de correlación de Pearson igual a 0.06, no se encontró correlación entre ellos ($p > 0.05$). Además en la comparación estadística entre los 5 grupos de gestas (1 a 5 embarazos) por ANOVA de una vía con prueba F no existieron diferencias significativas ($p > 0.05$). En la misma figura 37 se presenta en el inciso b) la gráfica de dispersión entre el valor del exponente fractal α_1 y la edad de las pacientes ($\beta = 0.002$ y $p > 0.5$) teniendo un valor del coeficiente de correlación de Pearson igual a 0.06, no se presentó correlación entre ellos ($p > 0.05$). Después de concentrar a la población por edad en cuatro grupos por medio del algoritmo de agrupamiento “k-means” (17 a 21, 22 a 25, 26 a 29 y 30 a 35 años)

se realizó la comparación estadística entre grupos por ANOVA de una vía Kruskal-Wallis, sin encontrarse tampoco diferencias significativas en el valor del exponente fractal α_1 entre los grupos ($p > 0.05$).

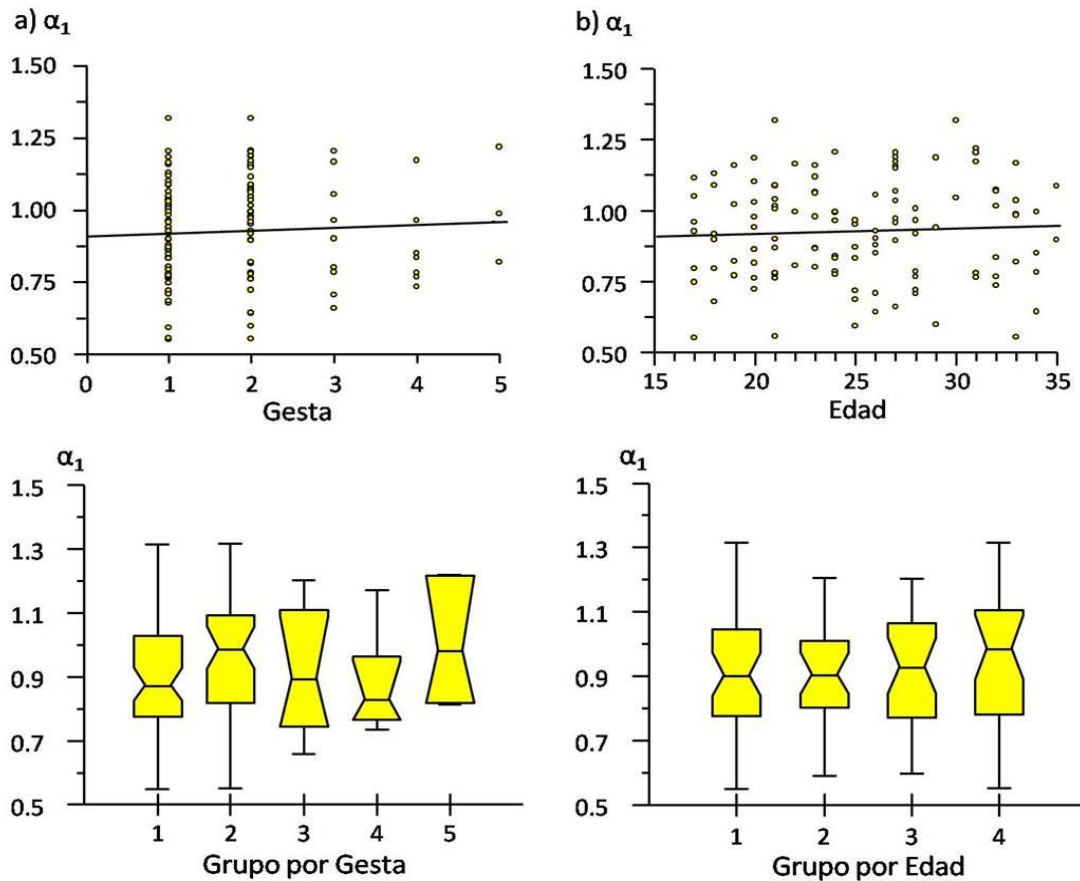


Figura 37. Gráfica de dispersión y diagrama de cajas entre el exponente de escalamiento α_1 y el número de embarazos y la edad. En el inciso a) en la parte superior la gráfica de dispersión entre el valor del exponente de escalamiento α_1 y el número de gestaciones ($\beta = 0.01$ y $p > 0.5$) y en la parte inferior de la figura la gráfica de cajas del exponente fractal α_1 con respecto al número de embarazos (Grupo por Gesta). No existe correlación entre el exponente α_1 y el número de embarazos ($p > 0.05$), en la comparación estadística entre los 5 grupos de gestas (1 a 5 embarazos) por ANOVA de una vía con prueba F no hay diferencias significativas entre ellos ($p > 0.05$). En el inciso b) la gráfica de dispersión entre el valor del exponente fractal α_1 y la edad de las pacientes ($\beta = 0.002$ y $p > 0.5$) y en la parte inferior de la figura la gráfica de cajas del exponente fractal α_1 en relación con la edad reunida en cuatro grupos. En el grupo uno hay mujeres embarazadas de 17 a 21 años, en el grupo dos de 22 a 25 años, en el grupo tres de 26 a 29 años y finalmente en el grupo cuatro de 30 a 35 años. No hay correlación entre el exponente fractal α_1 y la edad de las mujeres ($p > 0.05$) y la comparación estadística entre los cuatro grupos por ANOVA de una vía Kruskal-Wallis no muestra diferencias significativas en el valor del exponente fractal α_1 ($p > 0.05$).

Se presentan en la figura 38 las gráficas de dispersión en las mujeres embarazadas entre los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} y la presión arterial sistólica (**PAS**), la presión arterial diastólica (**PAD**) y el peso.

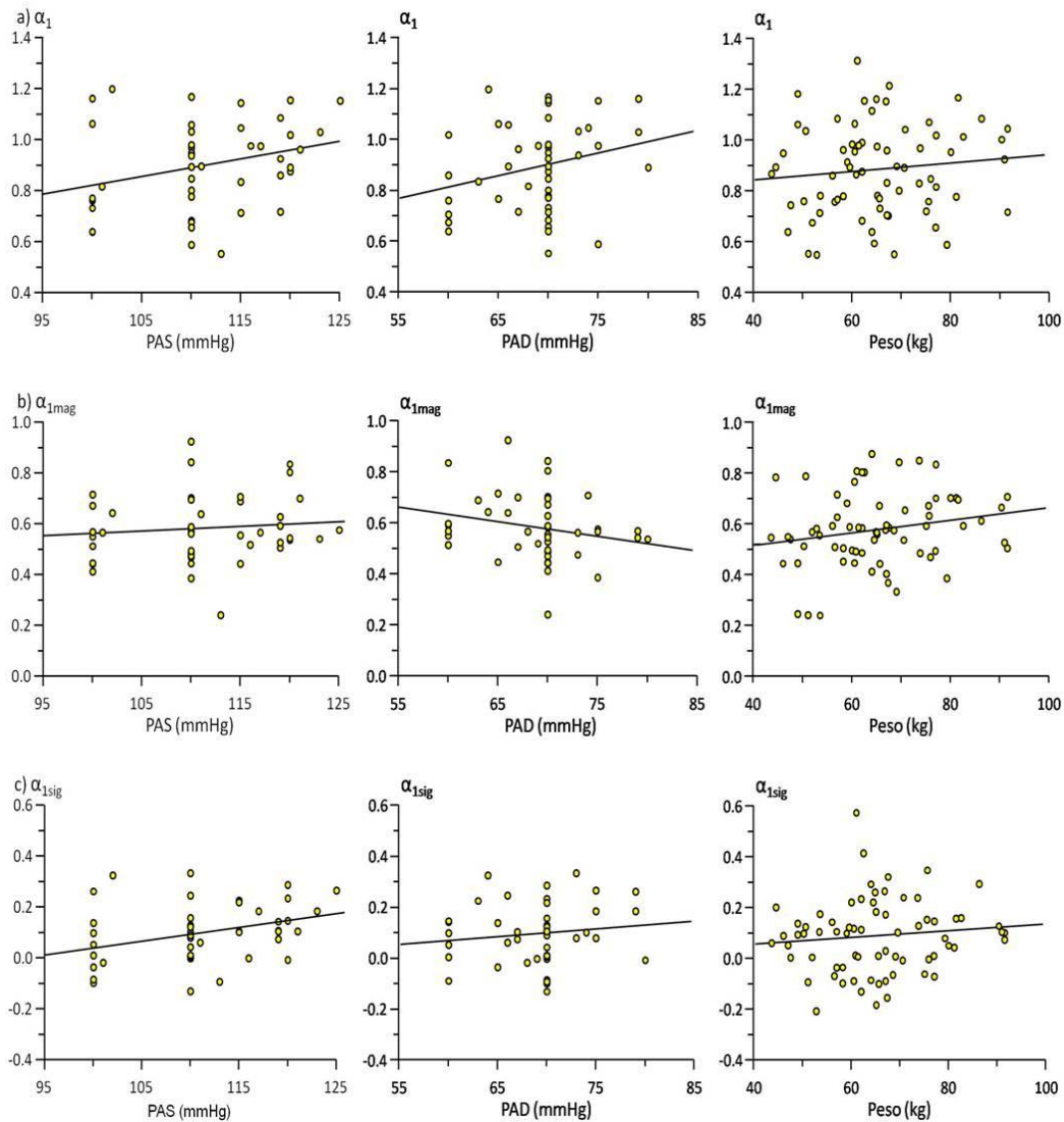


Figura 38. Gráfica de dispersión de los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} con relación a la presión arterial sistémica (**PAS**), la presión arterial diastólica (**PAD**) y el peso. En el inciso a) para el exponente de escalamiento de corto plazo, α_1 muestra correlaciones significativas únicamente con la **PAS** ($r = 0.32$ con $p < 0.05$ y una potencia estadística del 58%); en el inciso b) las gráficas de correlaciones para el exponente de magnitud α_{1mag} , en donde el análisis de la gráfica indica la ausencia de correlaciones con la **PAS**, la **PAD** y el peso ($p > 0.05$); en la parte inferior de la figura en el inciso c) se presentan las gráficas para el exponente de signo que tiene correlaciones significativas con la **PAS** ($r = 0.37$ con $p < 0.05$ y una potencia estadística del 72%).

La mayoría de los exponentes de escalamiento no tienen correlaciones significativas con la **PAS**, la **PAD** y el peso, la excepción son los exponentes de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sig} con la **PAS** que tienen un factor de correlación de Pearson (r) de 0.32 y 0.37 respectivamente ($p < 0.05$).

En el análisis que se realizó después de separar cada uno de los cuatro grupos de mujeres embarazadas (**G1** a **G4**) en dos poblaciones utilizando el algoritmo de agrupamiento “k-means” de acuerdo a lo sugerido por Heffernan y Cols. (2008), una con los valores del exponente fractal más bajos y otro con los valores mayores, se obtuvieron las gráficas de dispersión para los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} con respecto a la semana de gestación (**SDG**), que se muestran en la figura 39.

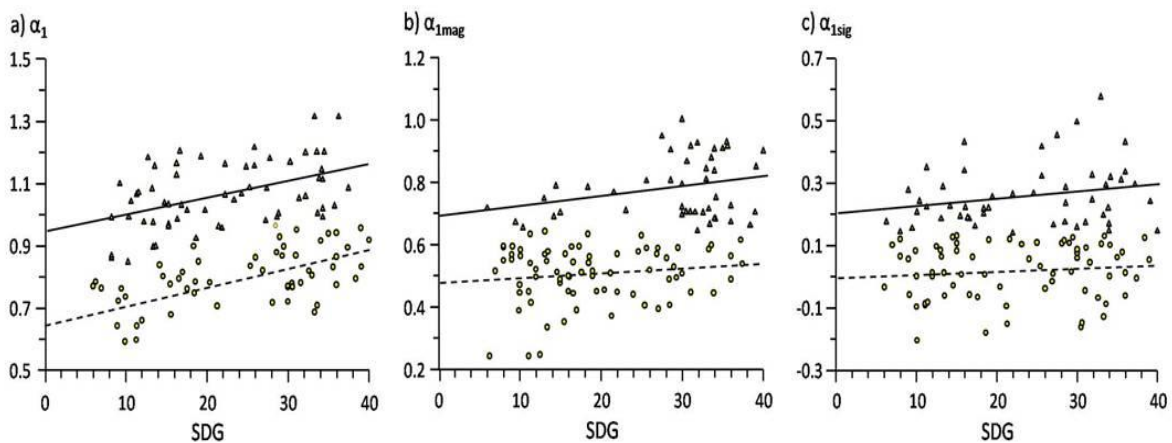


Figura 39. Gráficas de dispersión de los exponentes fractales vs semana de gestación (**SDG**). En la parte superior de las figuras el grupo con los valores de los exponentes de escalamiento mayores (en triángulos) y su recta (continua) correspondiente, en la parte inferior (con círculos) el grupo con los valores menores de los exponente y su recta (en línea punteada) asignada. En el inciso a) las gráficas de dispersión del exponente de escalamiento de corto plazo α_1 , que muestra una correlación significativa tanto en el grupo de valores altos del exponente fractal como en los valores bajos, con valores del coeficiente de rangos de Pearson $r= 0.6$ y $r=0.5$ respectivamente (con un nivel de significancia $p < 0.05$ y una potencia estadística mayor al 98%). En el inciso b) los resultados correspondientes al exponente α_{1mag} que muestran la ausencia de correlaciones significativas en ambos grupos con respecto a la semana de gestación ($p > 0.05$). Por último en el inciso c) la gráfica de dispersión para el exponente α_{1sig} el coeficiente de correlación indica la ausencia correlaciones entre el exponente fractal y la semana de gestación en los dos grupos ($p > 0.05$).

En el inciso a) se presenta el caso del exponente de escalamiento α_1 , en los dos grupos se observa un aumento en el valor del exponente fractal conforme avanza el embarazo y muestra correlaciones con la semana de gestación ($p < 0.05$ con una potencia estadística mayor al 98%).

El comportamiento para el exponente de magnitud α_{1mag} con la **SDG** se muestra en el inciso b) de la figura 39, indica la falta de correlaciones en ambos grupos ($p > 0.05$). Finalmente la regresión para el exponente de signo α_{1sig} en el inciso c) denota la ausencia de correlaciones con la semana de gestación en los dos grupos ($p > 0.05$).

Capítulo V **Discusión, conclusiones y perspectivas**

5.1.- Discusión de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración.

El principal hallazgo de este estudio es la pérdida de intercambiabilidad individual entre el exponente de escalamiento α_1 derivado de segmentos largos y cortos de series de tiempo RR reales. Esto es provocado por la existencia de un sesgo no constante y un bajo coeficiente de correlación intraclase como se observa en la figura 27, lo que sugiere, por lo tanto, que se debe tener precaución respecto al uso de segmentos cortos para obtener información intercambiable (o representativa) de valores individuales de la dinámica fractal de las series de tiempo RR.

Tal sesgo indica que al utilizar segmentos cortos se introduce una sobrestimación del comportamiento de escala para datos con exponentes $\alpha_1 \geq 1.3$; lo opuesto ocurre con exponentes menores a este valor. Es importante señalar que la figura 27 muestra diferencias en el exponente de escalamiento α_1 que son mayores a las encontradas en estudios de estratificación de riesgo, ver por ejemplo Huikuri y Cols. (2000), lo que indica una limitación seria para utilizar segmentos cortos para la estratificación de riesgo de forma individual.

Sin embargo, desde un punto de vista colectivo se encontró que existe intercambiabilidad estadística entre los datos reales de las medias de los exponentes α_1 derivados de segmentos largos y cortos (Tabla 5) como se esperaba a partir de la teoría de muestreo estadístico. Así, a pesar de la pérdida de intercambiabilidad individual, el resultado colectivo se convierte en una indicación relevante por la posibilidad de explorar y comparar dinámicas fractales promedio, como el caso mostrado para el exponente α_1 , aun utilizando datos con segmentos cortos de series de tiempo RR (estos segmentos en la práctica involucran típicamente 300 o menos intervalos).

También es importante advertir la variación en la estimación del exponente de escalamiento α_1 de series sintéticas introducida por el hecho de usar un número limitado de muestras. Consistente con los resultados que se obtuvieron con las series de tiempo de

datos reales de la tabla 5, el análisis de datos sintéticos confirmó que el grado de variación en el exponente α_1 también depende de la longitud L de los segmentos (tabla 6). Es más, el **CV** de datos sintéticos se encontró que es una función de L y tuvo un comportamiento equivalente a lo que se conoce en teoría estadística como el error estándar medio (es decir $CV \approx \frac{1}{\sqrt{L}}$, figura 28). Pero el **CV** de segmentos reales (tabla 5) parece ser afectado no únicamente por la longitud del segmento sino también por las diferencias en la dinámica RR entre sujetos o por la pérdida de uniformidad en el comportamiento escalar en series reales.

Esta consideración viene del hecho de que, contrario a los datos sintéticos, el **CV** de datos reales falla al aproximarse como una función de \sqrt{L} (figura 28). Además de los factores potenciales de la actividad diaria de los sujetos o las irregularidades en el patrón de respiración, el comportamiento de escalamiento de las series de tiempo de datos reales puede ser afectado por la influencia de la ingesta de alimentos sobre las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (Hayano y Cols., 1990).

Sin embargo, las no estacionariedades que introdujo este tipo de actividad diaria provocaron una mayor y diferente variación en los parámetros de magnitud de la variabilidad de la frecuencia cardiaca tal como **pNN23** (figura28). El **pNN23** es un indicador estadístico utilizado esencialmente para evaluar las fluctuaciones en relación a la actividad parasimpática (Mietus y Cols., 2002), y al igual que otros parámetros de la **FFC** parece ser más afectado que el exponente de escalamiento α_1 por la pérdida de condiciones estrictamente controladas durante la colección de datos reales (Huikuri y Cols., 2000).

Por lo tanto, las diferencias en las variaciones del exponente de escalamiento α_1 entre datos reales y sintéticos de la figura 28 pueden reflejar principalmente cambios intrínsecos en la dinámica RR, más que respuestas específicas a la actividad diaria, de acuerdo con lo que se espera cuando se aplica **DFA**. De hecho, hay estudios que indican que el exponente de escalamiento presenta cambios circadianos (Hu y Cols., 2004).

Adicionalmente, es posible considerar otro tipo de aproximaciones para caracterizar datos de **FFC** como la multifractal, por medio de la cual es posible describir datos heterogéneos ya que proporciona un conjunto de mediciones fractales dependientes del tiempo, lo que la convierte en una herramienta particularmente prometedora y probablemente más estable (Amaral y Cols., 2001; Ivanov y Cols., 1999a). Sin embargo, para este tipo de análisis también es crítica su dependencia de la longitud de la serie de datos, y probablemente esto pueda limitar su aplicación en registros de corto plazo de la **FFC**.

Algunos estudios han cuestionado recientemente el hecho de que los exponentes de escalamiento α_x de los datos de fluctuaciones de la frecuencia cardiaca se consideren como una forma diferente de evaluación con respecto a la que proporcionan las mediciones convencionales de análisis espectral. De hecho algunos autores han establecido una relación analítica directa entre el **DFA** y el análisis espectral (Heneghan y McDarby, 2000) y han determinado una dependencia entre los exponentes de escalamiento α_x con las razones de las bandas de alta y baja frecuencia del espectro de potencia y que han confirmado, por medio de datos experimentales, la existencia de correlaciones entre estos índices (Francis y Cols., 2002; Willson y Cols., 2002; Willson y Francis, 2003; Platina y Gal, 2006).

Sin embargo, en el contexto de algunos procesos fisiológicos bien conocidos existen dificultades en la interpretación de los exponentes de escalamiento α_x , la cual es aparentemente opuesta al significado que se ofrece por medio del análisis de las regiones del espectro en frecuencia, tales estudios pueden guiar a que en ciertos casos se seleccionen las técnicas espectrales con el fin de facilitar la exploración de las bases fisiopatológicas de los datos de **FFC** (Francis y Cols., 2002).

No obstante, otros autores han encontrado que la relación entre el exponente de escalamiento α_x y los índices espectrales se hace más débil bajo ciertas condiciones, como durante el ejercicio con respiración espontánea o después de la aplicación de bloqueo parasimpático. Bajo estas condiciones particulares (sin restricción de actividades), al

aplicar el **DFA** se encuentran diferencias con respecto a las técnicas convencionales que no fueron capaces de detectar cambios significativos en los datos de **FFC** (Hautala y Cols., 2003; Tulppo y Cols. 2001; Tulppo y Cols., 2005).

Permanecen como las circunstancias a ser dilucidadas si se considera que el mayor valor diagnóstico y pronóstico de α_x (Baumert y Cols., 2007; Huikuri y Cols., 2000; Mahon y Cols., 2002) reside en la posibilidad de superar las condiciones no estacionarias de los datos de **FFC**, y en contrastar la interpretación particular del exponente de escalamiento α_x respecto a las irregularidades de los datos de **FFC**. En cualquier caso, nuestros resultados confirman que una estimación confiable del exponente de corto plazo α_1 , y por lo tanto una comparación apropiada con otros índices de **FFC**, pueden depender crucialmente de la longitud del registro (Eke y Cols., 2002). Desde lo que sabemos, los efectos potenciales de esta condición no se han direccionado explícitamente en estudios previos.

5.2.- Limitaciones en la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración.

La evaluación realizada de la intercambiabilidad entre el exponente de escalamiento α_1 derivado de registros de corta duración con respecto a los de larga duración puede estar afectada por alguna condición del conjunto de datos reales seleccionados, a causa de que los registros involucran considerables diferencias entre las edades, además del efecto que puede producir el género.

También es importante considerar el hecho de que los datos fueron obtenidos utilizando una frecuencia de muestreo con valor muy bajo, lo cual puede afectar considerablemente la estimación del exponente de escalamiento α_1 .

A pesar de esto, como lo indican Schmitt e Ivanov (2007), utilizar una baja frecuencia de muestreo (lo cual implica una baja precisión en la medición del intervalo RR) actúa como el sumar ruido aleatorio a la señal. Dado que la amplitud del ruido es proporcional al intervalo de muestreo (aproximadamente 0.008 segundos), tal suma de

ruido representa una amplitud más pequeña que la que típicamente tienen los intervalos RR por cerca de dos órdenes de magnitud.

De acuerdo a los resultados obtenidos por Chen y Cols. (2002), sumar ruido aleatorio de baja amplitud no modifica el comportamiento escalar en pequeñas escalas en señales correlacionadas ($\alpha_x > 0.5$) similares a las que se analizan en este trabajo (Schmitt e Ivanov, 2007; Chen y Cols., 2002).

La principal contribución del estudio fue evaluar la confiabilidad del exponente de escalamiento α_1 en registros de corta duración de datos de FFC de no más de 300 muestras. Pero un punto importante que no fue considerado en el trabajo fue la determinación de la mínima longitud del segmento para datos reales que pueda aun generar una estimación confiable del exponente de escalamiento α_1 sin sesgo y con un coeficiente intraclase aceptable. En caso de que este resultado sea posible, puede ser interesante establecer si existe dependencia en tal longitud con la edad del sujeto o su género.

5.3.- Conclusiones de la evaluación del DFA en series de tiempo de corta duración.

El estudio indica que el exponente de escalamiento α_1 obtenido por medio del **DFA** puede únicamente ser aplicado para determinar la dinámica fractal promedio en series de tiempo de corta duración de datos de **FFC**, pero no para estudiar o comparar casos individuales o mediciones de relevancia clínica para la estratificación de riesgo de manera particular, debido a que presenta una variación estadística considerable.

Sin embargo, a pesar de esta restricción, los resultados obtenidos son aun importantes en el caso de querer comparar la dinámica fractal entre grupos, a causa de la estabilidad en el valor promedio del exponente de escalamiento α_1 obtenido a partir de los segmentos de datos, aun en el caso de que estén involucrados menos de 300 intervalos RR (los que pueden ser obtenidos en registros de no más de 5 minutos).

5.4.- Discusión de la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en la mujer durante el embarazo.

Uno de los principales hallazgos de esta investigación es que, al contrario de lo que se esperaba de acuerdo a estudios de la magnitud de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y a pesar de encontrar valores relativamente bajos de α_1 al inicio de la gestación (**G1**), no fue identificada la existencia de diferencias significativas en el exponente de escalamiento α_1 a lo largo de la gestación entre los grupos estudiados (**G1**, **G2**, **G3** y **G4**), sin embargo observamos diferencias significativas en este parámetro al comparar mujeres no embarazadas al inicio del ciclo menstrual (**G0**) con respecto a mujeres en la segunda mitad de la gestación (**SDG** > 23, grupos **G3** y **G4**).

Dado que en el estudio realizado por Yeh y Cols. (2009) se reportó que al final del embarazo las mujeres presentaban un aumento en el exponente fractal α_1 en comparación con su grupo control (mujeres previas al embarazo) y a las mismas mujeres estudiadas tres meses después de terminado el embarazo, uno podría pensar que los cambios hemodinámicos que se presentan en la mujer embarazada desde etapas muy tempranas de la gestación (Clapp y Cols., 1988; Robson y Cols., 1989; Hunter y Robson, 1992; Duvekot y Cols., 1993; Chapman y Cols., 1998; Kametas y Cols., 2001a; Spaanderman y Cols., 2000; Desai y Cols., 2004; Rang y Cols., 2008) podrían ocasionar modificaciones en la dinámica de las fluctuaciones RR desde el inicio de la gestación, es decir con edades gestacionales menores a las de nuestro grupo **G1** (que incluye casos de la semana 6 a la 14 de gestación, es decir primer trimestre).

Sin embargo, el valor obtenido del exponente α_1 del grupo **G1** (0.84 ± 0.20) (ver tabla 9) no se observa que difiera de manera estadísticamente significativa de los valores reportados por Yeh y Cols. (2009) para su grupo control (0.86 ± 0.22) y a las mujeres tres meses después de terminado el embarazo (0.87 ± 0.23), de hecho nuestros resultados indican que no existen diferencias significativas entre el exponente de escalamiento α_1 del grupo de mujeres no embarazadas **G0** (0.81 ± 0.17) y el grupo de mujeres en el primer trimestre de embarazo **G1** (figura 34 y tabla 10). Por otra parte el valor medio derivado de

nuestro grupo de no embarazo es menor que el registrado por Yeh y Cols. (0.81 ± 0.17 vs 0.86 ± 0.22).

Es importante considerar varios aspectos del grupo control de mujeres no embarazadas. Por una parte el ciclo menstrual se caracteriza por variaciones en los niveles de hormonas ováricas en el flujo sanguíneo, que afectan fisiológicamente la función reguladora del cuerpo. La forma en la que el ciclo menstrual altera a las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca ha sido motivo de varios estudios, pero los resultados obtenidos en las características de magnitud de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son contradictorios. Por una parte se señala que en la fase lútea existe una predominante actividad simpática y en la fase folicular una mayor participación parasimpática (e.g. Yildirim y Cols. 2002), mientras que otros estudios señalan lo contrario (e.g. Princi y Cols., 2005).

Existen pocos estudios en los que se realice un análisis de la complejidad de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante el ciclo menstrual. Bai y Cols. (2009) realizaron una investigación sobre la influencia del ciclo menstrual en las propiedades de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, encontrando que existe una mayor complejidad en la fase folicular con respecto a la fase lútea; sin embargo, sus resultados son diferentes a los obtenidos por Princi y Cols. (2005), quienes no hallaron variaciones en la complejidad. Uno de los elementos que se considera que más influye en los resultados obtenidos es el momento del ciclo menstrual en que se realiza el estudio, debido a las posibles variaciones en los niveles sanguíneos de las hormonas ováricas (aun dentro de la misma fase).

A causa de lo anterior es importante indicar la etapa del ciclo en la cual se realiza el estudio, en el presente estudio para el grupo de mujeres no embarazadas (**G0**) el momento del registro fue el inicio del ciclo menstrual (fase folicular), que corresponde a una referencia temporal semejante en todas las mujeres. En esta etapa se tienen los niveles más bajos de progesterona y estrógenos en la circulación sanguínea y con

diferencias significativas respecto a los niveles que se encuentran en el embarazo (sobre todo en la segunda mitad de la gestación).

Los valores encontrados del exponente de escalamiento α_1 en la segunda parte del embarazo (**G3** y **G4**) son más cercanos a la unidad (tabla 9), lo que puede sugerir que existe una estructura con correlaciones de largo plazo en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca que es diferente a la que se presenta en la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

El resultado puede indicar, entre otras cosas, el efecto benéfico de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, que se confirma en diferentes estudios, en los que encuentran que la incidencia de hipertrofia y daño cardiovascular es significativamente menor en mujeres premenopáusicas que en hombres, además de que después del inicio de la menopausia la incidencia de daño cardiovascular en mujeres aumenta significativamente aproximándose a los valores encontrados en los hombres de la misma edad (Spary_2009). Los estrógenos aumentan la vasodilatación e inhiben la respuesta de los vasos sanguíneos al daño y al desarrollo de arterioesclerosis. Además, se ha reconocido que los estrógenos pueden atravesar la barrera cerebral y depositarse en neuronas de ciertas regiones del cerebro, que impulsan cambios en la actividad neural, incluyendo funciones autonómicas (Lee y Cols. 2001, Hart 2011). Sin embargo, es importante señalar que se sabe que desde el inicio del embarazo (por ejemplo el G1) existen diferencias significativas en los niveles sanguíneos de las hormonas ováricas con respecto a los niveles encontrados al inicio del ciclo menstrual, en nuestro caso G0 (Chapman y Cols., 1998); sin embargo, no hay cambios significativos en el valor del exponente fractal α_1 , lo que podría sugerir que el efecto benéfico de las hormonas ováricas no se refleja en un cambio importante en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante el embarazo.

Dado que las diferencias encontradas en el exponente de escalamiento α_1 del grupo de no embarazo se particulariza a mujeres al inicio del ciclo menstrual (**G0**) con respecto a mujeres en la segunda parte del embarazo (**G3** y **G4**), es posible relacionar el

cambio con las variaciones en el comportamiento de la precarga (presión al final de la diástole) y la postcarga (presión en la aorta). Durante la primera parte del embarazo (**G1** y **G2**) hay un aumento en la precarga (determinada por la frecuencia cardiaca, el retorno venoso y la fuerza de contracción auricular) y una disminución en la postcarga (provocada por la reducción en la resistencia vascular) lo que optimiza la función cardiaca y puede “disminuir la responsabilidad” de los ajustes autonómicos. Por otra parte, en la segunda parte del embarazo (**G3** y **G4**) hay una reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo y la resistencia vascular empieza a elevarse, ocasionando un aumento en la postcarga, lo que provoca que la frecuencia cardiaca tenga un papel importante en la determinación del gasto cardiaco. Es por lo tanto posible suponer que existe una mayor participación del SNA en el control de la frecuencia cardíaca en las mujeres en la mitad final del embarazo (Grupos **G3** y **G4**), reflejándose en un cambio en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, mejorando las propiedades fractales, con respecto a mujeres no embarazadas al inicio del ciclo menstrual (Grupo **G0**).

En lo que respecta al final de la gestación, si se toman en cuenta las diferencias entre el tamaño de los grupos estudiados (30 vs 16), nuestro valor del exponente de escalamiento α_1 no difiere estadísticamente del valor reportado por Yeh y Cols. (2009) (0.98 ± 0.17 vs 1.13 ± 0.32 respectivamente).

De hecho, de acuerdo a lo que hemos encontrado (ver 4.1 y Peña y Cols., 2009) los valores individuales del exponente de escalamiento α_1 pueden variar considerablemente cuando se analizan series de tiempo de corta duración pero no los valores grupales promedio. Así, de acuerdo a la evaluación estadística realizada, no existen diferencias en el valor del exponente fractal α_1 promedio entre los diferentes grupos de mujeres embarazadas (**G1**, **G2**, **G3** y **G4**) (Tabla 10 y Figura 34), por lo que se considera que no existen cambios relevantes en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (exponente de escalamiento α_1) a lo largo de la gestación. Sin embargo, sí se observa un aumento en su valor conforme el embarazo avanza (Ver figura 35).

En estudios previos se ha documentado que algunas alteraciones de la actividad autonómica concomitante se reflejan en cambios en el exponente de escalamiento α_1 . No obstante, en un estudio en el que aplicaron un bloqueo simpático, por medio del agente bloqueador β adrenérgico propanolol, no parece modificar la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (Yamamoto y Hughson, 1994) no obstante la reducción tanto de la frecuencia cardiaca como de la potencia de las bajas frecuencia del espectro de la VFC. Por otra parte, cuando existe una excitación simpática por infusión de noradrenalina se provoca una disminución del exponente α_1 hacia una dinámica más aleatoria, acompañada de un descenso de la frecuencia cardiaca promedio y un aumento en la presión sanguínea (Tulppo y Cols., 2001a). Es importante mencionar que Chapman y Cols., (1998) no encontraron diferencias significativas en los niveles de noradrenalina a lo largo de la gestación, no obstante el aumento que existe en la frecuencia cardiaca durante el embarazo.

Por otra parte, un bloqueo parasimpático, provocado por altas dosis de atropina, aumenta el exponente de escalamiento α_1 a valores mayores a la unidad (Tulppo y Cols., 2001a), lo que implica que las fluctuaciones presenten un comportamiento más regular y su dinámica se aparte del comportamiento de una ley de potencia.

En pruebas que ayudan a co-activar la salida simpática y parasimpática, por ejemplo durante la inmersión de la cara en agua fría, el exponente de corto plazo α_1 disminuye su valor hacia un comportamiento aleatorio (Tulppo y Cols. 2005).

Así mismo, se han encontrado resultados clínicos adversos durante situaciones en las que de alguna manera se causa una disminución en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca. Particularmente, se ha reportado que el inicio de una taquiarritmia ventricular y la fibrilación auricular son precedidas por modificaciones en la dinámica fractal (Vikman y Cols., 1999; Baumert y Cols., 2007; Huikuri y Cols., 2009). Además, se ha visto que una reducción en el valor del exponente α_1 , puede utilizarse para predecir muerte cardiaca súbita en pacientes que han sufrido un infarto al miocardio agudo (Huikuri y Cols., 2000).

En contraste, Heffernan y Cols. (2008) han reportado que el entrenamiento para pruebas de resistencia mejora las propiedades fractales de corto plazo de la frecuencia cardiaca, lo que resulta en un valor del exponente fractal α_1 muy cercano a la unidad (Heffernan y Cols., 2008).

En consecuencia, los valores del exponente de escala α_1 cercanos a uno, que indican irregularidad y la existencia de una dinámica fractal de la frecuencia cardiaca, pueden implicar que la actividad autonómica subyacente se comporta con una complejidad concomitante que puede proporcionar estabilidad y capacidad de adaptación para una regulación adecuada (Buchman, 2002).

A partir de nuestros resultados particulares del exponente de escalamiento α_1 (es decir la no existencia de cambios significativos en su valor medio cercano a la unidad), en las mujeres embarazadas a pesar del incremento en las demandas hemodinámicas y otras diferentes adaptaciones a lo largo de la gestación (Jauniaux y Cols., 2000; Spaanderman y Cols., 2000; Bridges y Cols., 2003; Voss y Cols., 2006; Fu y Levine, 2009), se puede sugerir que la dinámica de corto plazo de la regulación cardiaca de mujeres con embarazo de bajos riesgo no se encuentra comprometida a lo largo de la gestación. De hecho resulta más cercana a la unidad con respecto a mujeres en el inicio del ciclo menstrual (G0)

Esta circunstancia se observa aun para el final de la gestación en donde se asume normalmente que una compresión aorto-caval causada por el crecimiento del útero puede comprometer la regulación de la circulación (Kuo y Cols. 2000).

Sin embargo, y en concordancia con hallazgos previos (Walther y Cols. 2005), en el estudio se encontró una reducción significativa en el intervalo de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca a lo largo de la gestación representado por el valor de **RMSSD** (Tabla 9 y Figura 34); una condición que puede asociarse principalmente con la reducción del periodo cardíaco promedio a lo largo de la gestación, lo cual presumiblemente puede ser requerido para cumplir con las demandas hemodinámicas que continuamente se van incrementando, como se puede ver en la correlación existente entre estos parámetros (**RR** y **RMSSD**) en la tabla 11 y en la figura 35 con la **SDG**.

Se han descrito, en otros escenarios fisiológicos, disociaciones similares entre cambios en la magnitud de las fluctuaciones RR y su comportamiento escalar, como la bien conocida reducción de las fluctuaciones RR que ocurre durante el envejecimiento, sin que se presenten modificaciones en el comportamiento fractal (invarianza en la escala) (Schmitt e Ivanov, 2007). Estos resultados sugieren que con el avance de la edad las alteraciones en los mecanismos de control cardiaco difieren de los cambios en la regulación autonómica que se asocian con condiciones patológicas. También se ha reportado que las fluctuaciones RR fetales involucran magnitudes menores con respecto a datos en adultos, pero no existen diferencias estadísticamente significativas en el exponente de escalamiento α_1 (Ortiz y Cols., 2006).

Tales hallazgos parecen concordar con lo reportado por Pikkujämsä y Cols. (1999), quienes reportaron que los niños muestran una menor variabilidad total de la frecuencia cardiaca, a pesar de presentar propiedades de correlación de corto plazo de los intervalos RR similares a la de los adultos sanos, y con el hecho adicional de que los cambios autonómicos parecen continuar en la etapa postnatal como lo indica el aumento en la magnitud de la variabilidad de alta frecuencia en niños (Ravenswaaij-Arts y Cols., 1994; Chatow y Cols., 1995).

Siguiendo estos estudios se considera entonces conceptualmente conveniente distinguir, como lo señalan Schmitt e Ivanov (2007), los cambios fisiológicos o modificaciones de los mecanismos de control cardiaco de los cambios introducidos por otros escenarios hemodinámicos en los que las alteraciones comprometen claramente o aun deterioran la regulación autonómica.

Teniendo en cuenta los resultados analizados hasta ahora, se puede considerar que el comportamiento de la dinámica de la frecuencia cardiaca en el corto plazo durante la gestación en mujeres con embarazos de bajo riesgo puede estar asociado más con la visión de cambios favorables que con alteraciones, en oposición a lo que sugieren Fu y Levine (2009).

Esta consideración se apoya también en el hecho de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el exponente de escalamiento α_{1sig} (es decir direccionalidad). Estos resultados particulares indican que se mantiene un comportamiento fuertemente anticorrelacionado a lo largo de la gestación ($\alpha_{1sig} \approx 0.14$), lo que, de acuerdo con estudios previos (Ashkenazy y Cols., 2001; Ashkenazy y Cols., 2003b; Schmitt e Ivanov, 2007), sugiere que durante el embarazo las ramas autonómicas mantienen la modulación de la frecuencia cardiaca en direcciones opuestas. Además no se encuentran diferencias significativas con el grupo de mujeres no gestantes al inicio del ciclo menstrual, grupo G0 ($\alpha_{1sig} \approx 0.07$).

Estos resultados en el exponente de signo α_{1sig} están en concordancia con la adecuada regulación cardiaca obtenida en los estudios que evalúan por medio de diferentes pruebas la función autonómica en el embarazo (Ekholm y Erkkola, 1996; Rang y Cols., 2002). En dichas pruebas se observa el efecto benéfico del aumento en el volumen sanguíneo sobre el retorno venoso junto con la conveniente respuesta de la frecuencia cardiaca. Por ejemplo en la maniobra de valsalva, en donde la frecuencia cardiaca tiene una variación menor con el fin de evitar un aumento importante en la presión arterial. Así como durante las pruebas ortostáticas, en las que se observa una mayor estabilidad hemodinámica, no obstante la atenuación del efecto de la noradrenalina en respuesta al estrés ortostático. Lo anterior pone de manifiesto que la dinámica de las FFC, junto con otros elementos, permite al sistema tener una respuesta apropiada bajo diferentes condiciones durante el embarazo.

En contraste con el comportamiento de los exponentes α_1 y α_{1sig} se encontraron cambios significativos en el exponente α_{1mag} entre grupos gestacionales, revelando un mayor grado de no linealidad (mayor amplitud del espectro multifractal) en la dinámica de corto plazo de la frecuencia cardiaca en las mujeres embarazadas en edades gestacionales posteriores a la semana 23 de la gestación. Estas diferencias también se presentaron con el grupo de mujeres no embarazadas.

Estas propiedades no lineales de los intervalos RR, las cuales son codificadas en las fases de Fourier, pueden estar relacionadas a las redes de lazos de retroalimentación no lineales atribuidos a la regulación cardíaca (Ashkenazy y Cols., 2001; Schmitt e Ivanov, 2007).

Los cambios del exponente α_{1mag} indican así que la complejidad de los mecanismos involucrados en la regulación cardíaca en las mujeres embarazadas se incrementa aproximadamente a partir de la mitad del embarazo, debido posiblemente a nuevas influencias de control de corto plazo o a modificaciones en las interacciones de retroalimentación.

A lo largo del embarazo, cambian de forma continua diferentes variables hemodinámicas (volumen latido, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, resistencia vascular sistémica, entre otras) que provocan un desplazamiento persistente en el “punto de operación” del sistema de control cardiovascular, sin embargo los diferentes elementos o subsistemas continúan operando de manera “normal” con el fin de garantizar la estabilidad del sistema cardiovascular, pero existen, en algunos casos, adaptaciones por parte de éstos.

Una de las adaptaciones más importantes se da en la circulación uterina ocasionada por importantes cambios en el sistema vascular. Durante las etapas tempranas del embarazo, se realiza el proceso de invasión trofoblástica en las arterias uterinas. El trofoblasto intravascular reemplaza el endotelio de las arterias e infiltra la capa musculoelástica, provocando un remodelamiento vascular que disminuye la resistencia vascular y permite un flujo de sangre mayor a la placenta, que pasa de 20-50 ml/min a 450-800 ml/min (Osol y Mandala, 2009). Aunque no existe acuerdo si el proceso es continuo u ocurre en dos fases, se reconoce que la primer fase parece terminar entre las semanas 8 a 10 de gestación y la segunda podría concluir aproximadamente entre las semanas 18 a 20 del embarazo (Pijnenborg y Cols., 2011).

En la segunda mitad del embarazo, al estar terminado el nuevo circuito vascular útero-placentario, se tiene una condición que permite dirigir los esfuerzos del sistema

hemodinámico principalmente a la conservación del feto (en términos de los flujos sanguíneos). De hecho, se considera que se crea un “puente” útero-placentario. Es posible entonces que por esta causa se haya encontrado un cambio en el exponente de escalamiento de magnitud α_{1mag} , revelando el grado de desarrollo de este nuevo circuito retroalimentado y su contribución en el sistema de control cardiovascular.

Cabe mencionar que existen controversias en cuanto al efecto del circuito útero-placentario en la circulación sistémica, puesto que en algunos estudios se le considera como una fistula arteriovenosa (un puente) que permite un flujo de sangre continua hacia el feto, mientras que en otras investigaciones se considera que se tiene un sistema de control relacionado directamente con los cambios hemodinámicos que ocurren en el sistema cardiovascular. Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación respecto del exponente de escalamiento de magnitud α_{1mag} están más relacionados con esta última aseveración.

Para estudiar esta doble interpretación, Jeffreys y Cols. (2006) realizaron un estudio en mujeres en la semana 28 de gestación (el circuito útero placentario se encuentra ya establecido) observando el efecto de la posición supina con y sin ejercicio con respecto a la posición decúbito lateral. En el estudio encontraron que el flujo sanguíneo en la arteria uterinas ascendente disminuye en un 34 % cuando la mujer se encuentra en reposo con posición supina (resultado que no es diferente a lo que se ha encontrado en otros estudios); sin embargo, la técnica que utilizaron permitió determinar que 2/3 partes de la reducción se debía a una disminución en el área de la sección transversal de los vasos y la otra tercera parte por una caída en la velocidad de flujo. Es decir, la vasoconstricción uterina es la principal participante en respuesta a una reducción en el retorno venoso y el gasto cardiaco. Adicionalmente encontraron que si posteriormente iniciaban una rutina de ejercicio en posición supina el flujo uterino aumentaba, con el diámetro de la sección transversal de la arteria uterina sin variación.

En dicho trabajo Jeffreys y Cols consideran que la vasoconstricción uterina que existe en la mitad y final del embarazo probablemente sea una respuesta natural ante una

variedad de estímulos hemodinámicos que son parte de la vida diaria. Si este fuera el caso, entonces la razón de flujo sanguíneo uterino probablemente varíe ampliamente a través de cualquier periodo de 24 horas, sugiriendo que hay un gran margen de reserva dentro de la circulación útero placentaria a raíz de la vasoconstricción.

Por lo tanto, la estabilidad en la dinámica de corto plazo descrita en párrafos anteriores se mantiene presumiblemente durante la gestación como una consecuencia de las interacciones de retroalimentación de la regulación cardíaca haciéndose más compleja a partir aproximadamente de la semana 23 de gestación, principalmente por la aparición de la vasoconstricción uterina como un nuevo elemento regulatorio.

Aunque se asume que los cambios hemodinámicos durante el embarazo son dirigidos principalmente por mecanismos autonómicos, el papel real del sistema nervioso autónomo durante el embarazo sigue por dilucidarse (Fu y Levine, 2009). Así, hasta que haya más estudios que den mayor evidencia, se debe tener precaución antes de considerar una relación directa entre los cambios hemodinámicos y los autonómicos.

En cualquier caso, una ruta de exploración potencial interesante es el aumento significativo en la complejidad de la dinámica RR que se encontró en este estudio, misma que ocurre en la etapa de la gestación cuando en general los síndromes maternos y fetales empiezan a manifestarse o se diagnostican (Sibai y Cols., 2005). En este sentido Malberg y Cols., (2007) mejoraron el valor predictivo para detectar preeclampsia (de 30 a 70%) de la perfusión uterina por sonografía Doppler al incluir un conjunto de parámetros cardiovasculares maternos latido a latido (Malberg y Cols. 2007).

Es importante destacar esta consideración en conformidad con la interpretación de que los exponentes α_1 y α_{1mag} proporcionan información diferente respecto a la dinámica de las fluctuaciones RR, lo cual se apoya en una falta de correlación significativa entre estos parámetros (ver tabla 11). Consecuentemente, α_{1mag} aparece como un parámetro potencial para complementar el análisis de las fluctuaciones RR obtenidas en las mujeres embarazadas.

Hay que tomar en cuenta que después de separar a la población de mujeres embarazadas en cuatro grupos de acuerdo a la semana de gestación (cubriendo todos los trimestres del embarazo), no se encontraron diferencias entre los grupos en relación a la edad, la talla, el número de embarazos y partos o cesáreas (ver tabla 8 y figuras 30 y 31). Lo que disminuye la posibilidad de que estos elementos hayan sido la causa de diferencias cuando se compararon los parámetros que nos interesan (α_1 , α_{1sig} y α_{1mag}).

Además y de acuerdo a lo esperado en un embarazo normal, el peso aumentó conforme avanza el embarazo (tabla 8 y figura 31 en el inciso c). En particular se incrementó de manera significativa en la segunda mitad del embarazo del embarazo con respecto al grupo de mujeres no embarazadas y entre el grupo que corresponde al primer trimestre de la gestación (**G1** con 63 ± 11 kg) y el grupo del final del embarazo (**G4** con 73 ± 9 kg). Se observa en todos los grupos de mujeres embarazadas un intervalo de peso muy amplio (30 kg), lo que podría sugerir que existen mujeres con muy bajo peso y mujeres con sobrepeso, y que esta dispersión disminuye conforme el embarazo avanza. La dispersión es menor en el grupo de mujeres no embarazadas (± 6 kg).

Por otra parte, el comportamiento del exponente de escalamiento α_1 de las mujeres embarazadas no tuvo correlaciones significativas con el número de embarazos y la edad de las mujeres (figura 37). Los exponentes fractales α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} no tienen correlación con el peso de las mujeres embarazadas ni con los valores de la presión sanguínea diastólica; sin embargo, la presión arterial sistólica mostró una correlación significativa con los exponentes α_1 y α_{1sig} , aumentando su valor conforme la presión arterial sistémica se eleva (figura 38).

El comportamiento de la presión sistólica de las mujeres embarazadas aquí estudiadas es coherente con lo reportado en la literatura (Moutquin y Cols., 1985; Robson y Cols., 1989; Macgillivray y Thomas 1991; Bridges y Cols., 2003; Rang y Cols., 2008), con una disminución al inicio del embarazo y un progresivo incremento conforme avanza la gestación; sin embargo, en el tercer trimestre regresa a los valores que se tenían antes del embarazo. Existen diferencias significativas en los valores de presión arterial sistémica

entre las mujeres del primer trimestre (**G1** con 108 ± 7 mmHg) y el grupo de mujeres del final del segundo y principios del tercer trimestre (**G3** con 116 ± 6 mmHg). La presión diastólica en mujeres embarazadas se mantiene en valores semejantes al no embarazo al inicio de la gestación (**G1** con 66 ± 3 mmHg), no obstante tiene un aumento significativo después de la semana 23 de gestación (**G3** con 71 ± 3 mmHg), sin perder de vista que la distribución en este grupo presenta un sesgo hacia valores más altos de presión (tabla 8 y figura 32).

De acuerdo con lo anterior y tal como lo indican los datos registrados al final del embarazo (tabla 8), los resultados que se obtienen de la investigación corresponden a mujeres con embarazos normales. Ninguna de las mujeres que participaron en el estudio tuvieron dificultades durante la gestación (de acuerdo a los protocolos establecidos en **CIMIGEN**) y terminaron su embarazo sin complicaciones y en el tiempo adecuado (**SDGF=39 SDG**), con valores del índice Apgar de los niños al nacimiento apropiados (Apgar=9). Algo que llama la atención es que existe un 50% de cesáreas; sin embargo, no se registró en el reporte clínico que para llevar a cabo la cesárea existiera algún tipo de riesgo por parte del feto o la mamá, sino más bien un problema con el establecimiento de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto.

En lo que respecta al efecto de los embarazos previos (primigestas vs multigestas) sobre las variables estudiadas, existen diferencias significativas en el valor del parámetro **RMSSD** únicamente en el grupo del primer trimestre (a pesar de que el valor de frecuencia cardiaca no tiene diferencias significativas), encontrándose mayor en las primigestas **G1P** (68 ± 20 ms) que en las multigestas **G1M** (47 ± 17 ms). Pero el comportamiento de **RMSSD** a lo largo de la gestación (i.e. una reducción) en ambos grupos es muy semejante. En todos los grupos las mujeres con embarazos previos tienen una edad mayor a las de primer embarazo (únicamente en **G3P** vs **G3M** no hay diferencias significativas), por lo que la edad no puede explicar estas diferencias.

El exponente de escalamiento α_1 tiene diferencias significativas exclusivamente en el grupo del final del embarazo (**G4**), teniendo las mujeres con embarazos previos un valor

del exponente mayor (1.1 vs 0.9). La ausencia de diferencias significativas en el exponente de escalamiento α_1 a lo largo del embarazo en cada grupo (primigestas y multigestas) sigue presente, así como su correlación con las **SDG**, como se muestra en la figura 36. Resulta interesante así que el exponente de escalamiento α_1 es el único parámetro que presenta diferencias significativas al final del embarazo con relación a primigestas y multigestas, lo cual nos puede hablar de dos grupos con características diferentes del exponente fractal al final de la gestación. Lo que nos podría sugerir que el embarazo deja una “huella” en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca que se manifiesta hasta la parte final del embarazo, posiblemente ligada a una mayor participación autonómica en el control de la frecuencia cardiaca.

En un estudio realizado por Heffernan y Cols. (2008) se separó a los sujetos en dos grupos antes de un entrenamiento para pruebas de resistencia, uno con valores altos del exponente de escalamiento α_1 y otro con valores bajos. Encontraron que como resultado del entrenamiento ambos grupos mejoraron las propiedades fractales de corto plazo de la frecuencia cardiaca, independientemente de su valor inicial, resultado en un valor del exponente fractal α_1 muy cercano a la unidad (Heffernan y Cols., 2008). En nuestro caso al separar a las mujeres embarazadas en dos categorías de acuerdo a su valor del exponente fractal α_1 , α_{1mag} y α_{1sig} correspondiente (valores del exponente grandes y pequeños), se encuentra que ambas categorías tienen un comportamiento semejante. El exponente de escalamiento α_1 en ambas categorías exhibe un ascenso en su valor conforme el embarazo avanza y los exponentes α_{1mag} y α_{1sig} no presentan correlaciones significativas con las **SDG** (figura 39).

Este último resultado, pone de manifiesto que la condición de entrenamiento en atletas tiene un efecto diferente en el sistema de control cardiovascular con respecto al embarazo, no obstante la semejanza que tienen en distintas adaptaciones cardiovasculares, tal como se describe a continuación.

Una de las similitudes más evidentes es el cambio en el espesor de las paredes del **ventrículo izquierdo (VI)** que se presenta durante el embarazo, de forma equivalente a los

cambios que se observan en los atletas que corren largas distancias que se caracterizan por una hipertrofia del **VI**. En atletas profesionales se tienen incrementos del 10% en el diámetro del **VI** al final de la diástole, del 15% en el diámetro posterior de la pared, del 14% en el diámetro del septum intraventricular durante la diástole y del 45% en la masa ventricular, los cuales son equivalentes a los encontrados durante el embarazo (Katz y Cols., 1978; Robson y Cols., 1989; Duvekot y Cols., 1993; Mesa y Cols., 1999). Al igual que en el embarazo, la hipertrofia miocárdica que se encuentra frecuentemente en atletas, tiende a desaparecer cuando se interrumpen las actividades de entrenamiento.

No obstante, así como hay similitudes entre el embarazo y durante el ejercicio sistemático se tienen también diferencias en la condición cardiovascular. Durante el ejercicio de resistencia máxima, el gasto cardiaco crece principalmente como resultado del aumento en el volumen latido, sin grandes variaciones en la frecuencia cardiaca (por el contrario en la mujer embarazada se eleva la frecuencia cardiaca). Aparte de que durante el ejercicio la fracción de eyección y la fracción de retardo del **VI** no son diferentes con respecto a la población sin entrenamiento, aunado a que no se altera la función diastólica en atletas.

Una de las causas potenciales de estas diferencias entre atletas y mujeres embarazadas es que la presión sistólica y diastólica en atletas se reduce mientras que en el embarazo disminuye al inicio y posteriormente empieza a elevarse hasta el término. El corazón de la mujer embarazada por lo tanto funciona en la primera parte del embarazo bajo condiciones de ascenso en la precarga y en la segunda mitad del embarazo bajo ambas condiciones tanto de aumento en la precarga como de progresivo crecimiento en la postcarga (Valensise y Cols., 2000). Es por lo tanto natural que el corazón en las mujeres embarazadas se hipertrofie inicialmente como resultado del incremento en la precarga, presentándose un esfuerzo mayor durante el tercer trimestre a causa del aumento en la resistencia vascular sistémica.

Además, la elevada frecuencia cardiaca que caracteriza al embarazo (opuesto a los atletas que presentan un reducción de la frecuencia cardiaca durante el reposo) es un

factor que contribuye al acortamiento de la diástole, situación que puede ocasionar daños en la oxigenación del miocardio. Por otra parte, la adaptación cardiovascular durante el embarazo ocurre en un tiempo mucho más corto que en atletas, así que no hay tiempo suficiente para que el miocardio se ajuste lentamente a la precarga alterada, la postcarga y a la frecuencia cardíaca. Además de que durante el embarazo no hay periodos de relajación (periodos de entrenamiento y no entrenamiento), causando un reto adicional al miocardio tensionado. De hecho la función diastólica del VI se afecta durante el tercer trimestre de embarazo por el simultáneo incremento de la precarga, la postcarga y la frecuencia cardíaca (Kametas y Cols., 2001a).

Dadas las limitaciones anatómicas y funcionales que se presentan, es importante que la dinámica de corto plazo de la frecuencia cardíaca de mujeres embarazadas no se encuentre comprometida a lo largo de la gestación y que permita que el corazón pueda contender con las condiciones que se presentan durante la gestación. De manera particular, al final del embarazo cuando las circunstancias cardiovasculares se encuentran más comprometidas, se ve la importancia del sistema de control que presenta un aumento significativo en la complejidad de la dinámica RR (como lo indica el exponente de escalamiento de magnitud) que le permitan contender con las nuevas situaciones. Por lo que la diferencia encontrada en el comportamiento del exponente de escalamiento α_1 entre entrenamiento para ejercicio y embarazo resulta justificada desde el punto de vista de las diferencias mencionadas.

5.5.- Limitaciones en la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca en la mujer durante el embarazo.

En el análisis de los intervalos RR para los grupos G1, G2, G3 y G4 no se particularizó en relación a si la mujer embarazada tenía o no una historia previa de gestación, una condición que puede causar que las modificaciones en la complejidad encontrados en la dinámica de corto plazo se conviertan en relevantes para establecer si este es un factor que esté involucrado en los cambios; sin embargo únicamente

encontramos diferencias significativas entre primigestas y multigestas en el grupo del final de la gestación.

Además, el análisis se restringió a intervalos RR que no se obtuvieron de manera longitudinal; aunado a que como se indica en estudios previos, cuando se consideran otros parámetros cardiovasculares, como por ejemplo las fluctuaciones de la presión arterial (Malberg y Cols., 2007), parece que se obtiene una evaluación mejor de la dinámica de regulación.

Aunque el estudio se realizó en mujeres embarazadas de bajo riesgo, en la investigación no se realizaron mediciones clínicas adicionales para obtener una mayor certidumbre de que la condición cardiovascular no estaba ciertamente alterada.

Finalmente, se utilizaron segmentos de datos de no más de 10 minutos para estimar el exponente de escalamiento, restringiendo la posibilidad de desarrollar comparaciones intra-sujetos y con el efecto de incrementar la amplitud de la variación estadística en cada grupo gestacional (Peña y Cols., 2009).

5.6.- Conclusiones en la evaluación de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en la mujer durante el embarazo.

Como sugiere la falta de cambios en los exponentes de escalamiento α_1 y $\alpha_{1(sig)}$, el estudio presenta evidencia de que la dinámica de corto plazo de la regulación cardiaca en mujeres con embarazos de bajo riesgo no se encuentra comprometida a lo largo del embarazo.

Además, dados los cambios del exponente de escalamiento $\alpha_{1(mag)}$, se observa que la complejidad de los mecanismos involucrados en la regulación cardiaca en mujeres embarazadas se incrementa a partir de la mitad del embarazo, lo que puede implicar que el feto y por consecuencia el nuevo circuito útero-placentario altera el control cardiaco neuro-autonómico de forma favorable.

El estudio realizado apoya la conveniencia de utilizar los parámetros de escalamiento para complementar el análisis de las fluctuaciones de los intervalos RR obtenidos de mujeres embarazadas, particularmente para interpretar si estos están en concordancia con la información referente a su irregularidad, linealidad y no linealidad (Peña y Cols. 2011).

5.7.- Perspectivas.

Una de las causas principales de la falta de concordancia en los resultados de las investigaciones del SCC durante el embarazo está relacionada con el grupo control al cual pertenecen las mujeres no embarazadas. Razón por la cual es importante realizar un estudio de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en mujeres no embarazadas durante el período ovárico con el fin de dilucidar, entre otras cosas, si las diferencias encontradas en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca entre mitad del embarazo y no embarazo es independiente de la etapa del ciclo menstrual. Por otra parte resulta interesante evaluar a la mujer después del embarazo con el fin de conocer cuál es el comportamiento de los exponentes fractales durante el puerperio y relacionarlos con los cambios que se presentan en las variables hemodinámicas.

El número de cesáreas continúa aumentando en los últimos años, nuestros resultados señalan que únicamente un 50% de las mujeres que participaron en el estudio tuvieron un parto normal, el resto fueron cesáreas. Por lo que resulta necesario realizar un estudio del impacto del trabajo de parto sobre la condición autonómica (Reyes y Cols. 2011). También es importante evaluar el efecto de la oxitocina sobre la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, dado que es empleada en una cantidad importante de mujeres embarazadas durante el trabajo de parto para el inicio o mejoramiento de las contracciones uterinas; sin embargo, también es un esencial neurotransmisor en el cerebro.

Uno de los objetivos a futuro de los resultados de la investigación es el desarrollo de índices de detección temprana de problemas durante el embarazo. Por lo que es fundamental evaluar los exponentes fractales bajo diferentes patologías que se presentan durante el embarazo como por ejemplo: mujeres diabéticas, mujeres hipertensas, mujeres que van a desarrollar pre-eclampsia, mujeres cuyos fetos presentan crecimiento restringido. Por una parte para observar la sensibilidad de los exponentes bajo estas condiciones y por otra parte para valorar su capacidad de detección temprana. También es necesario evaluarlos junto con otras mediciones hemodinámicas, por ejemplo con aquellos relacionados con la circulación uterina, que permitan aumentar el nivel de predicción de daño.

En la investigación se utilizaron los exponentes fractales, entre otras razones, por su aplicación en series de tiempo de corta duración, además de que en su determinación es posible seguir cada una de las operaciones realizadas de manera transparente. Sin embargo, dadas sus limitaciones para un seguimiento individual es necesario explorar otros índices no lineales (o los mismos con algunas adaptaciones), sin perder de vista la interpretación de sus valores con los cambios que ocurren en el sistema de control cardiovascular de la mujer durante el embarazo.

La investigación se dirigió principalmente al corto plazo, por lo que es necesario realizar estudios sobre los mecanismos que impactan en el largo plazo. Se tienen en este momento un conjunto de series de tiempo de larga duración registradas en mujeres embarazadas durante la noche, en las que se observó diferencias en el exponente de escalamiento en mujeres durante el embarazo con respecto a mujeres no embarazadas (datos no publicados). Lo que puede sugerir, entre otras cosas, que la arquitectura del sueño profundo se modifica durante el embarazo probablemente como una protección ante cualquier problema cardiovascular que se pueda presentar. Sin embargo, se requiere aumentar el número de registros para poder confirmar este hallazgo.

En esta misma dirección, no obstante la dificultad que presenta, se requiere realizar un estudio longitudinal que involucre registros antes, durante y después del

embarazo, con el fin de proporcionar una evidencia más sólida de los resultados encontrados en la investigación.

Aunque fuera del contexto de los estudios en la mujer durante la etapa reproductiva, pero no en las implicaciones que tiene en su salud en el futuro, se requiere utilizar este tipo de herramientas en la evaluación del sistema de control cardiovascular de la mujer en la menopausia. En esta etapa la mujer presenta importantes cambios hormonales que impactan, en algunos casos, de manera desfavorable al sistema cardiovascular, como es el caso de la hipertensión. Por lo que investigar el comportamiento de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca puede ayudar por ejemplo en valor el impacto en el **SCC** de las diferentes terapias de sustitución hormonal que se utilizan para solucionar los problemas de hipertensión.

Referencias

1. - Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;249(4 Pt 2):H867-75.
2. - Amaral LAN, Goldberger AL, Ivanov PCh, Stanley HE. Scale-independent measures and pathologic cardiac dynamics. *Phys Rev Lett.* 1998;81(11):2388-91.
3. - Amaral LAN, Ivanov PC, Aoyagi N, Hidaka I, Tomono S, Goldberger AL, Stanley HE, Yamamoto Y. Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. *Phys Rev Lett.* 2001;86(26 Pt 1):6026-9.
4. - Antonazzo P, Cetin I, Tarricone D, Lombardi F, Pardi G. Cardiac autonomic modulation in normal, high-risk, and in vitro fertilization pregnancies during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):199-205.
5. - Anumba DO, Robson SC, Boys RJ, Ford GA. Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol.* 1999;277(2 Pt 2):H848-54.
6. - Ashkenazy Y, Havlin S, Ivanov PC, Peng CK, Schulte-Frohlinde V, Stanley HE. Relation between magnitude series correlations and multifractal spectrum width. 2003a e-print cond-mat/0111396 ~unpublished
7. - Ashkenazy Y, Havlin S, Ivanov PC, Peng CK, Schulte-Frohlinde V, Stanley HE. Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series. *Physics A* 2003b;323:19-41.
8. - Ashkenazy Y, Ivanov PC, Havlin S, Peng CK, Goldberger AL, Stanley HE. Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations. *Phys Rev Lett.* 2001;86(9):1900-3.
9. - Ashkenazy Y, Ivanov PC, Havlin S, Peng CK, Yamamoto Y, Goldberger AL, Stanley HE. Decomposition of heartbeat time series: scaling analysis of the sign sequence. *Comput Cardiol.* 2000;27:139-42.
10. - Atkins AF, Watt JM, Milan P, Davies P, Crawford JS. A longitudinal study of cardiovascular dynamic changes throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1981;12(4):215-24.
11. - Avery ND, Wolfe LA, Amara CE, Davies GA, McGrath MJ. Effects of human pregnancy on cardiac autonomic function above and below the ventilatory threshold. *J Appl Physiol.* 2001;90(1):321-8.
12. - Bai X, Li J, Zhou L, Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(2):H765-74.
13. - Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Longitudinal study of platelet angiotensin II binding in human pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 1992;82(4):377-81.

14. - Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding and plasma renin concentration, plasma renin substrate and plasma angiotensin II in human pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 1990;79(4):403-8.
15. - Barabási AL, Vicsek T. Multifractality of self-affine fractals. *Phys Rev A*. 1991;44(4):2730-2733.
16. - Bassingthwaite JB, Raymond GM. Evaluation of the dispersal analysis method for fractal time series. *Ann Biomed Eng* 1995;23(4):491-505.
17. - Bassingthwaite Kerchner Lj JB, Liebovitch LS, West BJ. *Fractal Physiology*. Oxford Univ Press, New York 1994.
18. - Baumert M, Wessel N, Schirdewan A, Voss A, Abbott D. Scaling characteristics of heart rate time series before the onset of ventricular tachycardia. *Ann Biomed Eng* 2007;35:201–207.
19. - Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J Appl Physiol*. 1992;73(2): 393-404.
20. - Bernaola-Galvan P, Ivanov PC, Amaral LAN, Stanley HE. Scale-invariance in the nonstationarity of human heart rate. *Phys Rev Lett* 2001;87(16):168105.
21. - Bernstein IM, Ziegler WF, Leavitt T, Badger GJ. Uterine artery hemodynamic adaptations through the menstrual cycle into early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):620-4.
22. - Bernston GG, Norman GJ, Hawkey LC, Cacioppo JT. Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology*. 2008 Jul;45(4):643-52.
23. - Bieniarz J, Crottogini JJ, Curuchet E, Romero-Salinas G, Yoshida T, Poseiro J J, Caldeyro-Barcia R. Physiology of Pregnancy, Labor and Puerperium: aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. An arteriographic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:203
24. - Bieniarz J, Maqueda E, Caldeyro-Barcia R. Compression of aorta by the uterus in late human pregnancy. I. Variations between femoral and brachial artery pressure with changes from hypertension to hypotension. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;95(6):795-808.
25. - Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(7):1936-43.
26. - Bird IM, Zhang L, Magness RR. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(2):R245-58.
27. - Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(3):259-68.

28. - Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
29. - Blessing WW. Lower Brain Stem Regulation of Visceral, Cardiovascular, and Respiratory Function. *The Human Nervous System, Second Edition* 2004. Chapter 15
30. - Bonen A, Campagna P, Gilchrist L, Young DC, and Beresford P. Substrate and endocrine responses during exercise at selected states of pregnancy. *J Appl Physiol* 1992;73:134–142.
31. - Bridges EJ, Womble S, Wallace M, McCartney J. Hemodynamic monitoring in high-risk obstetrics patients, I. Expected hemodynamic changes in pregnancy. *Crit Care Nurse*. 2003;23(4):53-62.
32. - Brooks VL, Dampney RA, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(2):R439-51.
33. - Brooks VL, Kane CM, Van Winkle DM. Altered heart rate baroreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):R960-6.
34. - Buchman TG. The community of the self. *Nature* 2002;420(6912):246-251.
35. - Bunde A, Havlin S, Kantelhardt JW, Penzel T, Peter JH, Voigt K. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Phys Rev Lett*. 2000;85(17):3736-9.
36. - Cadnapaphornchai MA, Ohara M, Morris KG Jr, Knotek M, Rogachev B, Ladtkow T, Carter EP, Schrier RW. Chronic NOS inhibition reverses systemic vasodilation and glomerular hyperfiltration in pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(4):F592-8.
37. - Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(5):801-23.
38. - Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1333-40.
39. - Cerutti S, Hoyer D, Voss A. Multiscale, multiorgan and multivariate complexity analyses of cardiovascular regulation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1892):1337-58.
40. - Chhabra AB and Jensen RV. Direct determination of the $f(\alpha)$ singularity spectrum. *Physical Review Letters* 1989;62(12):1327-30
41. - Chang K, Lubo Zhang. Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. *Reprod Sci*. 2008;15(4):336-48.
42. - Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 1998;54(6):2056-63.

43. - Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W, Merouani A, Osorio F, Johnson A, Moore LG, Dahms T, Coffin C, Abraham WT, Schrier RW. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):F777-82.
44. - Chatow U, Davidson S, Reichman BL, Akselrod S. Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations. *Pediatr. Res.* 1995;37(3):294-302.
45. - Chen GY, Kuo CD, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Comparison of supine and upright positions on autonomic nervous activity in late pregnancy: the role of aortocaval compression. *Anaesthesia.* 1999a;54(3):215-9.
46. - Chen GY, Kuo CD, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Return of autonomic nervous activity after delivery: role of aortocaval compression. *Br J Anaesth.* 1999b;82(6):932-4.
47. - Chen Z, Ivanov PC, Hu K, Stanley HE. Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2002;65(4 Pt 1):041107.
48. - Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol.* 1997;80(11):1469-73.
49. - Clapp JF 3rd, Seaward BL, Sleamaker RH, Hiser J. Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(6):1456-60.
50. - Clapp JF 3rd. Maternal heart rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(6 Pt 1):659-60.
51. - Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, Pivarnik J, Spillman T, Devore GR, Phelan J, Hankins GDV, Benedetti TJ, Tolley D. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1439-42.
52. - Clark SL, Cotton DB, Pivarnik JM, Lee W, Hankins GD, Benedetti TJ, Phelan JP. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):883-7.
53. - Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle LG, Smith RP, Chavez JE, Mosher MD. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J.* 1993;7(6):566-71.
54. - Conrad KP, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Jeyabalan A. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy: current perspectives and potential implications for preeclampsia. *Endothelium.* 2005;12(1-2):57-62.
55. - Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):15-32.
56. - Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(7):438-48.

57. - Contreras G, Gutiérrez M, Beroíza T, Fantín A, Oddó H, Villarroel L, Cruz E, Lisboa C. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):837-41.
58. - Corey LB. Control Systems of the heart. Cap 2. Design Of Cardiac Pacemakers. Edited By John G. Webster. Ed. Ieee Press 1993.
59. - Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39(1):3-16.
60. - Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(4):261-8.
61. - Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest.* 1988;81(3):798-806.
62. - Desai DK, Moodley J, Naidoo DP. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):20-9.
63. - Desai TH, Collins JC, Snell M, Mosqueda-Garcia R. Modeling of arterial and cardiopulmonary baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol.* 1997;272(5Pt2):H2343-52.
64. - Diaz ED. Muerte Materna y Presupuesto Público. Fundar, Centro de Análisis e Investigación 2006
65. - Dørup I, Skajaa K, Sørensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. *Am J Physiol.* 1999;276(3Pt2):H821-5
66. - Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):841-51.
67. - Duda RO, Hart PE y Stork DG, Pattern Classification, John Wiley & Sons,. 2001
68. - Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, Menheere PPCA, Peeters LLH. Early-pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(6):1382-92.
69. - Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49(12 Suppl):S1-14.
70. - Easterling TR, Carlson KL, Schmucker BC, Brateng DA, Benedetti TJ. Measurement of cardiac output in pregnancy by Doppler technique. *Am J Perinatol.* 1990;7(3):220-2.
71. - Echeverria JC, Aguilar SD, Ortiz MR, Alvarez-Ramirez J, Gonzalez-Camarena R. Comparison of RR-interval scaling exponents derived from long and short segments at different wake periods. *Physiol Meas* 2006;27(4):N19-25.

72. - Echeverría JC, Woolfson MS, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Pieri JF, Spencer CJ, James DK. Does fractality in heart rate variability indicate the development of fetal neural processes?. *Phys Lett A* 2004;331(3-4):225–230.
73. - Eckberg DL. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med.* 2000;32(5):341-9.
74. - Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation.* 1997;96(9):3224-32
75. - Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol.* 2003;548(Pt 2):339-52.
76. - Edouard DA, Pannier BM, London GM, Cuche JL, Safar ME. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol.* 1998;274(5 Pt 2):H1605-12.
77. - Eke A, Hermán P, Bassingthwaite JB, Raymond GM, Percival DB, Cannon M, Balla I, Ikrényi C. Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflugers Arch.* 2000;439(4):403-15.
78. - Eke A, Herman P, Kocsis L, Kozak LR. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol Meas.* 2002;23(1):R1-38.
79. - Ekholm EM, Erkkola RU, Piha SJ, Jalonen JO, Metsälä TH, Antila KJ. Changes in autonomic cardiovascular control in mid-pregnancy. *Clin Physiol.* 1992;12(5):527-36.
80. - Ekholm EM, Erkkola RU. Autonomic cardiovascular control in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;64(1):29-36.
81. - Ekholm EM, Piha SJ, Antila KJ, Erkkola RU. Cardiovascular autonomic reflexes in mid-pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(2):177-82.
82. - Ekholm EM, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res.* 1994;4(4):161-5.
83. - Ekholm EM, Tahvanainen KU, Metsälä T. Heart rate and blood pressure variabilities are increased in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1208-12.
84. - Eneroth-Grimfors E, Westgren M, Ericson M, Ihrman-Sandahl C, Lindblad LE. Autonomic cardiovascular control in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(9):680-4.
85. - Faber R, Stepan H, Baumert M, Voss A, Walther T. Analysis of blood pressure waveform: a new method for the classification of hypertensive pregnancy disorders. *J Hum Hypertens.* 2004;18(2):135-7
86. - Ferrario CM, Ahmad S, Joyner J, Varagic J. Advances in the renin angiotensin system focus on angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7). *Adv Pharmacol.* 2010;59:197-233.
87. - Fischer R, Akay M, Castiglioni P, Rienzo MD. Multi- and monofractal indices of short-term heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 2003;41(5):543-9.

88. - Fischer R, Akay M. Improved estimators for fractional Brownian motion via the expectation–maximization algorithm. *Med Eng Phys* 2002;24(1):77-83.
89. - Francis DP, Willson K, Georgiadou P, Wensel R, Davies LC, Coats A, Piepoli M Physiological basis of fractal complexities properties of heart rate variability in man. *J Physiol* 2002;542(Pt 2):619-29.
90. - Fu, Q., Levine, B.D. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin. Reprod. Med.* 2009;27(4):330-7.
91. - Gardiner HM. Aminopeptidase A, pregnancy and hypertension. *J Hypertens.* 2002;20(11):2145-6.
92. - Gilbert JS, LaMarca BB, Granger JP. ACE2 and ANG-(1-7) in the gravid uterus: the new players on the block. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):R915-6.
93. - Gilroy RJ, Mangura BT, Lavietes MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(3):668-72.
94. - Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature.* 2001;410(6825):277-84.
95. - Glass L. Introduction to controversial topics in nonlinear science: is the normal heart rate chaotic? *Chaos.* 2009;19(2):028501.
96. - Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation.* 2000;101(23):E215-20.
97. - Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99 Suppl 1:2466-72.
98. - Goldberger AL. Giles f. Filley lecture. Complex systems. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(6):467-71.
99. - Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996;347(9011):1312-4.
100. - Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58(8):1247-55.
101. - González-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Gaitán-González JM, Pimetel-Aguilar AB, Rodríguez-Vera RN, Vargas-García C. Variabilidad de la frecuencia cardiaca materna en decúbito supino y lateral durante el embarazo a término. *Rev Mex Ing Biomed* 1999;20:39-45.
102. - Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation.* 2001;104(18):2200-4.
103. - Guo GB, Abboud FM. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol.* 1984;246(1 Pt 2):H80-9.
104. - Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Review . *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(5):335-46.
105. - Hankins GD, Clark SL, Uckan E, Van Hook JW. Maternal oxygen transport variables during the third trimester of normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2Pt1):406-9.

106. - Hannhart B, Pickett CK, Moore LG. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. *J Appl Physiol.* 1990;68(5):1909-16.
107. - Hautala AJ, Mäkikallio TH, Seppänen T, Huikuri HV, Tulppo MP. Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(4):215-23.
108. - Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Kamiya T, Fujinami T, Yokoyama M, Watanabe Y, Takata K. Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *Am J Physiol.* 1990;258(3 Pt 2):H642-6.
109. - Heffernan, K.S., Sosnoff, J.J., Fahs, C.A., Shinsako, K.K., Jae, S., Fernhall, B. Fractal scaling properties of heart rate dynamics following resistance exercise training. *J. Appl. Physiol.* 2008;105(1):109-13.
110. - Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):1-13, vii.
111. - Heiskanen N, Saarelainen H, Valtonen P, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Vanninen E, Heinonen S. Blood pressure and heart rate variability analysis of orthostatic challenge in normal human pregnancies. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(6):384-90.
112. - Heneghan C, McDarby G Establishing the relation between detrended fluctuation analysis and power spectral density analysis for stochastic processes. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics.* 2000;62(5PtA):6103-10.
113. - Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 1981;241(4):H620-9.
114. - Horner SM, Murphy CF, Coen B, Dick DJ, Harrison FG, Vespalcova Z, Lab MJ. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation.* 1996;94(7):1762-7.
115. - Hu K, Ivanov PC, Chen Z, Carpena P, Stanley HE. Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2001;64(1 Pt 1):011-114.
116. - Hu K, Ivanov PCh, Hilton MF, Chen Z, Ayers RT, Stanley HE, Shea SA. Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(52):18223-7
117. - Huang HH, Lee YH, Chan HL, Wang YP, Huang CH, Fan SZ. Using a short-term parameter of heart rate variability to distinguish awake from isoflurane anesthetic states. *Med Biol Eng Comput* 2008;46(10):977-84.
118. - Huikuri HV, Mäkikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):1878-83.
119. - Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Puukka P, Räihä IJ, Sourander LB. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation.* 1998;97(20):2031-6.
120. - Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(1):47-53.

121. - Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, Pinna GD. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009;367(1892):1223-38.
122. - Humeau A, Chapeau-Blondeau F, Rousseau D, Tartas M, Fromy B, Abraham P. Multifractality in the peripheral cardiovascular system from pointwise holder exponents of laser Doppler flowmetry signals. *Biophys J.* 2007;93(12):L59-61.
123. - Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy *Br Heart J.* 1992;68(6): 540–543
124. - Ivanov PCh, Ashkenazy Y, Kantelhardt JW, Stanley HE. Quantifying Heartbeat Dynamics by Magnitude and Sign Correlations. *AIP Conf. Proc.* 2003;665:383-391.
125. - Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature.* 1999a;399(6735):461-5.
126. - Ivanov PC, Bunde A, Amaral LAN, Havlin S, Fritsch-Yelle J, Baevsky RM, Stanley HE, Goldberger AL. Sleep-wake differences in scaling behaviour of the human heartbeat: analysis of terrestrial and long-term space flight. *Europhys Lett* 1999b;48(5):594-600.
127. - Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Stanley HE, Struzik ZR. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos.* 2001;11(3):641-652.
128. - Ivanov PCh, Chen Z, Hu K, Stanley HE. Multiscale aspects of cardiac control *Physica A* 2004;344:685-704.
129. - Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol.* 1996;271(4Pt2):R1078-84.
130. - Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am. J. Pathol.* 2000;157(6):2111-22.
131. - Jeffreys R, Stepanchak W, Lopez B, Hardis J, Clapp III J. Uterine blood flow during supine rest and exercise after 28 weeks of gestation. *BJOG* 2006;113:1239–1247.
132. - Jensen D, Duffin J, Lam YM, Webb KA, Simpson JA, Davies GA, Wolfe LA, O'Donnell DE. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008a;161(1):76-86.
133. - Jensen D, O'Donnell DE. The impact of human pregnancy on perceptual responses to chemoreflex vs. exercise stimulation of ventilation: a retrospective analysis. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;175(1):55-61.
134. - Jensen D, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Mechanical ventilatory constraints during incremental cycle exercise in human pregnancy: implications for respiratory sensation. *J Physiol.* 2008b;586(Pt19):4735-50.
135. - Jensen D, Webb KA, O'Donnell DE. Chemical and mechanical adaptations of the respiratory system at rest and during exercise in human pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007a;32(6):1239-50.
136. - Jensen D, Webb KA, Wolfe LA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy and advancing gestation on respiratory discomfort during exercise. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007b;156(1):85-93.

137. - Jensen D, Wolfe LA, Slatkovska L, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(5):R1369-75
138. - Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 2:S370-4.
139. - Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci*. 2007;12:2425-37.
140. - Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res*. 2003;93(12):1249-57.
141. - Jokinen V, Tapanainen JM, Seppänen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol*. 2003;92(8):907-12.
142. - Junqueira LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Adv Physiol Educ* 2008;32:100–106.
143. - Kametas NA, McAuliffe F, Cook B, Nicolaides KH, Chambers J. Maternal left ventricular transverse and long-axis systolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001a;18(5):467-74.
144. - Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001b;18(5):460-6.
145. - Kantelhardt JW, Ashkenazy Y, Ivanov PCh, Bunde A, Havlin S, Penzel T, Peter JH, Stanley HE. Characterization of sleep stages by correlations of magnitude and sign of heartbeat increments. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;65(5Pt1):051908.
146. - Kantelhardt JW. Fractal and Multifractal Time Series. 2008;arXiv:0804.0747. [physics.data-an]
147. - Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation*. 1978;58(3 Pt 1):434-41.
148. - Kerr MG, Scott DB, Samuel E. Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. *Br Med J*. 1964;1(5382):532-3.
149. - Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5Pt1):774-88.
150. - Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.
151. - Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88-101.
152. - Kobayashi M, Musha T. 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1982;29(6):456-7.
153. - Koblinsky M, Conroy C, Kureshy N, Stanton ME. Issues in programming for safe motherhood. Mothercare Arlington, VA.: John Snow Inc. 2000

154. - Koblinsky M, Kureshy N. Safe Motherhood Case Studies: Learning with Stakeholders in South Asia—An Introduction. *J Health Popul Nutr* 2009;27(2):89-92
155. - Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):323-9.
156. - Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Tsai YS. The effect of position on autonomic nervous activity in late pregnancy. *Anaesthesia.* 1997;52(12):1161-5.
157. - Lee J, Koh D, Ong CN. Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. *Comput Biol Med* 1989;19(1):61-70.
158. - Lin LY, Lin JL, Du CC, Lai LP, Tseng YZ, Huang SK. Reversal of deteriorated fractal behavior of heart rate variability by beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(1):26-32.
159. - Lind AR, McNicol GW. Circulatory responses to sustained hand-grip contractions performed during other exercise, both rhythmic and static *J Physiol.* 1967;192(3):595–607.
160. - Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol.* 1989;257(2 Pt 2):F159-69.
161. - Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *Am J Physiol.* 1983;245(5 Pt 1):R720-9.
162. - Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):849-56.
163. - Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1443-8.
164. - MacGillivray I, Thomas P. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *BMJ.* 1991;302(6769):179-80.
165. - Mahon NG, Hedman AE, Padula M, Gang Y, Savelieva I, Waktare JEP, Malik MM, Huikuri HV, McKenna WJ. Fractal correlation properties of R–R interval dynamics in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002;4:151–8.
166. - Mäkikallio TH, Høiber S, Køber L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999a;83(6):836-9.
167. - Mäkikallio TH, Koistinen J, Jordaens L, Tulppo MP, Wood N, Golosarsky B, Peng CK. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol.* 1999b;83(6):880-4.
168. - Mäkikallio TH, Seppänen T, Airaksinen KE, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;80(6):779-83.
169. - Makse HA, Havlin S, Schwartz M, Stanley HE. Method for generating long-range correlations for large systems. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics.* 1996;53(5):5445-5449.

170. - Malberg H, Bauernschmitt R, Voss A, Walther T, Faber R, Stepan H, Wessel N. Analysis of cardiovascular oscillations: a new approach to the early prediction of pre-eclampsia. *Chaos*. 2007;17(1):015113.
171. - Mandelbrot BB. Self-Affine Fractals and Fractal Dimension. *Physica Scripta*. 1985;32:257-260.
172. - McCormack MC and Robert WA. Part I. Normal Pregnancy . 2 Respiratory Physiology in Pregnancy Pulmonary Problems in Pregnancy. Edited by Bourjeily G, MD, Rosene-Montella K, Rounds SR. Series Editor Humana press 2009
173. - McGuane JT, Debrah JE, Debrah DO, Rubin JP, Segal M, Shroff SG, Conrad KP. Role of relaxin in maternal systemic and renal vascular adaptations during gestation. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160:304-12.
174. - McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci*. 2004;19:1-6.
175. - Merrill DC, Karoly M, Chen K, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine*. 2002;18(3):239-45.
176. - Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation*. 1999;99(4):511-7.
177. - Mietus JE, Peng Henry I, Goldsmith RL, Goldberger AL . The pNNx files: re-examining a widely heart rate variability measure. *Heart* 2002;88:378–380
178. - Milne JA, Howie AD, Pack AI. Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85(4):260-3.
179. - Moertl MG, Ulrich D, Pickel KI, Klaritsch P, Schaffer M, Flotzinger D, Alkan I, Lang U, Schlembach D. Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144 Suppl 1:S179-83.
180. - Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation*. 1998;98(14):1394-9.
181. - Montroll EW, Shlesinger MF. On the wonderful world of random walks. In: Lebowitz J.L, Montroll E.W, editors. Nonequilibrium phenomena II: from stochastics to hydrodynamics. North-Holland; Amsterdam, The Netherlands: 1984. pp. 1–121.
182. - Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, Pelland N. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(2):191-6.
183. - Muñoz-Diosdado A, v A non linear analysis of human gait time series based on multifractal analysis and cross correlations. *Journal of Physics: Conference Series* 23 (2005) 87–95.
184. - Muzy JF, Bacry E, Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets. *Int. Jnl. Bif. Chaos*. 1994;4(2): 245-302.
185. - Muzy JF, Bacry E, Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1993;47(2):875-884.

186. - Muzy JF, Bacry E, Arneodo A. Wavelets and multifractal formalism for singular signals: Application to turbulence data. *Phys Rev Lett.* 1991;67(25):3515-3518.
187. - Nisell H, Hjemdahl P, Linde B, Lunell NO. Sympathoadrenal and cardiovascular reactivity in pregnancy-induced hypertension. II. Responses to tilting. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(5):554-60.
188. - Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev.* 2000;80(1):1-29.
189. - Norman JE, Cameron IT. Nitric oxide in the human uterus. *Rev Reprod.* 1996;1(1):61-8.
190. - O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol.* 1997;21(4):268-75.
191. - Ortiz MR, Aguilar SD, Alvarez-Ramirez J, Martinez A, Vargas-Garcia C, Gonzalez-Camarena R, Echeverria JC. Prenatal RR fluctuations dynamics: detecting fetal short-range fractal correlations. *Prenatal Diagnosis* 2006;26(13):1241-7.
192. - Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology.* 2009;24:58-71.
193. - Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, Suzuki S, Henmi N, Yokoyama Y, Kurachi H. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):464-9.
194. - Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation.* 1997;95(6):1441-8.
195. - Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1233-8.
196. - Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol.* 2006;101(2):676-8; discussion 681-2.
197. - Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Mantegna RN, Simons M, Stanley HE. Statistical properties of DNA sequences. *Physica A.* 1995a;221:180-92.
198. - Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos.* 1995b;5(1):82-7.
199. - Peng C-K, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett.* 1993;70(9):1343-6.
200. - Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50(10):1143-51.
201. - Peña MA, Echeverría JC, García MT, González-Camarena R. Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data. *Med Biol Eng Comput* 2009;47(7):709-17.

202. - Peña MA, Echeverría JC, García MT, Ortiz MR, Martínez A, Vargas-García C, González-Camarena R. Short-term heart rate dynamics of pregnant women. *Auton Neurosci*. 2011 Jan 20;159(1-2):117-22
203. - Perkiömäki JS, Zareba W, Badilini F, Moss AJ. Influence of atropine on fractal and complexity measures of heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7(4):326-31.
204. - Pickles CJ, Brinkman CR, Stainer K, Cowley AJ. Changes in peripheral venous tone before the onset of hypertension in women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(3):678-80.
205. - Pijnenborg R, Vercruyse L, Brosens I. Deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):273-85.
206. - Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Huikuri HV. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(3):H1400-6.
207. - Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka P, Skyttä J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. 1999;100(4):393-9.
208. - Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1973;80(10):884-7.
209. - Pivarnik JM, Mauer MB, Ayres NA, Kirshon B, Dildy GA, Cotton DB. Effects of chronic exercise on blood volume expansion and hematologic indices during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;83(2):265-9.
210. - Platisa MM, Gal V. Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. *Physiol Meas* 2006;27(2):145-54.
211. - Platisa MM, Mazic S, Nestorovic Z, Gal V. Complexity of heartbeat interval series in young healthy trained and untrained men. *Physiol Meas* 2008;29(4):439-50.
212. - Porta A, Di Rienzo M, Wessel N, Kurths J. Addressing the complexity of cardiovascular regulation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1892):1215-8
213. - Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De Seta F, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. *Biomed Sci Instrum*. 2005;41:340-5.
214. - Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. 1965;26:393-9.
215. - Rabhi Y, Charras-Arthapignet C, Gris JC, Ayoub J, Brun JF, Lopez FM, Janbon C, Marès P, Dazat M. Lower limb vein enlargement and spontaneous blood flow echogenicity are normal sonographic findings during pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2000;28(8):407-13.
216. - Ramsay MM, James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Guía de valores normales durante el embarazo. Ediciones Harcourt, S.A., 2002.
217. - Rang S, van Montfrans GA, Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):519.e1-9.

218. - Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens*. 2002;20(11):2111-9.
219. - Rangarajan G, Ding M. Integrated approach to the assessment of long range correlation in time series data *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 2000;61(5A):4991-5001.
220. - Raymundo H, Scher AM, O'Leary DS, Sampson PD. Cardiovascular control by arterial and cardiopulmonary baroreceptors in awake dogs with atrioventricular block. *Am J Physiol*. 1989;257(6Pt2):H2048-58.
221. - Reyes JJ, Peña MA, Echeverría JC, García MT, Ortiz MR, Vargas C., González-Camarena R. Short-term Heart Rate Dynamics of Women During Labor. *Proceedings of the 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts*. 2011;1929:32.
222. - Rodríguez Vera Ricardo Noé. Algoritmo para la construcción en tiempo real del cardiograma materno y fetal a partir del ecg abdominal. Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica. División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana. 1997
223. - Ridha M, Mäkikallio TH, Lopera G, Pastor J, de Marchena E, Chakko S, Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Effects of carvedilol on heart rate dynamics in patients with congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7(2):133-8.
224. - Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987;10(5):538-43.
225. - Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac-output during human-pregnancy. *Am J Physiol*. 1989;256(4 Pt 2):H1060-5.
226. - Rodríguez E., J.C. Echeverría and J. Alvarez-Ramirez, Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. *Physica A* 2007;384:429–438.
227. - Rohde JE. Removing risk from safe motherhood. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1995;50(2):S3-S10
228. - Rosenfeld CR. Mechanisms regulating angiotensin II responsiveness by the uteroplacental circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(4):R1025-40.
229. - Rupnow HL, Phernetton TM, Shaw CE, Modrick ML, Bird IM, Magness RR. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. VII. Estrogen and progesterone effects on eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(4):H1699-705.
230. - Sakai K, Imaizumi T, Maeda H, Nagata H, Tsukimori K, Takeshita A, Nakano H. Venous distensibility during pregnancy. Comparisons between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*. 1994;24(4):461-6.
231. - Sanderson JE, Yeung LY, Yeung DT, Kay RL, Tomlinson B, Critchley JA, Woo KS, Bernardi L. Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91(1):35-43.

232. - Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol.* 1988;61(15):1292-9.
233. - Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* 1991;261(4Pt2):H1231-45.
234. - Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361(9368):1511-7.
235. - Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 1973;16(1):17-32.
236. - Schmitt DT, Ivanov PCh. Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(5):R1923-37.
237. - Schmitt DT, Stein PK, Ivanov PCh. Stratification pattern of static and scale-invariant dynamic measures of heartbeat fluctuations across sleep stages in young and elderly. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009;56(5):1564-73.
238. - Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;335(20):1480-5.
239. - Schreiber T, Schmitz A. Surrogates Time Series. *Physica D* 2000;142:346-382
240. - Schreiber T, Schmitz A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. *Phys Rev Lett.* 1996;77(4):635-638.
241. - Schrier RW, Cadnapaphornchai MA, Ohara M. Water retention and aquaporins in heart failure, liver disease and pregnancy. *J R Soc Med.* 2001;94(6):265-9.
242. - Schrier RW, Niederberger M. Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease. A unifying hypothesis. *West J Med.* 1994;161(4):393-408.
243. - Schrier RW, Ohara M. Dilemmas in human and rat pregnancy: proposed mechanisms relating to arterial vasodilation. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(5):400-6.
244. - Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155–159
245. - Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1820-32.
246. - Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, James GD, August P, Thaler I, Levrone J, Laragh JH. Estradiol and progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:258–264.
247. - Secretaria de Salud de México. Rendición de Cuentas en Salud 2008 Primera edición, 2009 D.R.©
248. - Seely AJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2193-200.
249. - Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care.* 2004;8(6):R367-84.

250. - Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(4):F614-25.
251. - Sherwin JR, Sharkey AM, Cameo P, Mavrogianis PM, Catalano RD, Edassery S, Fazleabas AT. Identification of novel genes regulated by chorionic gonadotropin in baboon endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* 2007;148(2):618-26.
252. - Sherwood OD, Downing SJ, Guico-Lamm ML, Hwang JJ, O'Day-Bowman MB, Fields PA. The physiological effects of relaxin during pregnancy: studies in rats and pigs. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1993;15:143-89.
253. - Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004;25(2):205-34.
254. - Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):181-92.
255. - Sibai, B., Dekker, G., Kupferminc, M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99
256. - Silversides C, Colman JM. Chapter 2. Physiological Changes in Pregnancy Heart Disease in Pregnancy, Second Edition. Oakley C, Warnes CA. BMJ 2007 Blackwell Publishing
257. - Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol.* 1997;272(2Pt2):R441-63.
258. - Solomon CG, Carroll JS, Okamura K, Graves SW, Seely EW. Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12(3):276-82.
259. - Souma ML, Cabaniss CD, Nataraj A, Khan Z. The Valsalva maneuver: a test of autonomic nervous system function in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(3):274-8.
260. - Spaanderman ME, Meertens M, van Bussel M, Ekhart TH, Peeters LL. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(5):H1585-8.
261. - Speranza G, Verlato G, Albiero A. Autonomic changes during pregnancy: assessment by spectral heart rate variability analysis. *J Electrocardiol.* 1998;31(2):101-9.
262. - Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. *Arch Med Res.* 2001;32(6):627-34.
263. - Stachenfeld NS, Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(4):E711-21.
264. - Stachenfeld NS, Taylor HS, Leone CA, Keefe DL. Oestrogen effects on urine concentrating response in young women. *J Physiol.* 2003;552(Pt 3):869-80.
265. - Stachenfeld NS, Taylor HS. Effects of estrogen and progesterone administration on extracellular fluid. *J Appl Physiol.* 2004;96(3):1011-8.
266. - Stachenfeld NS, Taylor HS. Progesterone increases plasma volume independent of estradiol. *J Appl Physiol.* 2005;98(6):1991-7.
267. - Stachenfeld NS. Sex hormone effects on body fluid regulation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(3):152-9.
268. - Stainer K, Morrison R, Pickles C, Cowley AJ. Abnormalities of peripheral venous tone in women with pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1986;70(2):155-7.

269. - Stanley HE, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Ivanov PCh, Peng CK. Statistical physics and physiology: monofractal and multifractal approaches. *Physica A*. 1999;270(1-2):309-324
270. - Stein PK, Hagley MT, Cole PL, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(4):978-85.
271. - Tamura H, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, Yamagata Y, Ishikawa H, Sugino N. Different changes in resistance index between uterine artery and uterine radial artery during early pregnancy. *Hum Reprod*. 2008;23(2):285-9.
272. - Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, Lindgren KS, Huikuri HV. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(4):347-52.
273. - Taqqu, Murad S., Vadim Teverovsky and Walter Willinger. Estimators for long-range dependence: An empirical study, *Fractals* 1995;3(4):785-798
274. - Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Taskforce: heart rate variability, standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81
275. - Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998;98(6):547-55.
276. - The World Health Organization Maternal mortality in 2005 : estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. World Health Organization 2007
277. - Togo F, Yamamoto Y. Decreased fractal component of human heart rate variability during non-rem sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(1):H17-21.
278. - Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, Miyazaki M, Nozawa Y, Ozono R, Nakagawa K, Miwa T, Kawada N, Mori Y, Shibasaki Y, Tanaka Y, Fujiyama S, Koyama Y, Fujiyama A, Takahashi H, Iwasaka T. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest*. 1999;104(7):925-35.
279. - Tulppo MP, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV (2003) Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol* 2003;95(1):364-72.
280. - Tulppo MP, Hughson RL, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Huikuri HV. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001b;280(3):H1081-7.
281. - Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Shoemaker K, Tutungi E, Hughson RL, Huikuri HV. Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clin. Physiol*. 2001a;21: 515–523.
282. - Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation*. 2005;112(3):314-9.

283. - Ulusoy RE, Demiralp E, Kirilmaz A, Kilicaslan F, Ozmen N, Kucukarslan N, Kardesoglu E, Tutuncu L, Keskin O, Cebeci BS. Aortic elastic properties in young pregnant women. *Heart Vessels*. 2006;21(1):38-41.
284. - Valdes G, Germain AM, Corthorn J, Berrios C, Foradori AC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Urinary vasodilator and vasoconstrictor angiotensins during menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *Endocrine*. 2001;16(2):117-22.
285. - Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, Erices R, Brosnihan KB, Joyner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:79.
286. - Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(6):487-97.
287. - Van Beek JH, Roger SA, Bassingthwaighte JB. Regional myocardial flow heterogeneity explained with fractal networks. *Am J Physiol*. 1989;257(5 Pt 2):H1670-80.
288. - Van Ravenswaaij-Arts C, Hopman J, Kollée L, Stoeltinga G, Van Geijn H. Spectral analysis of heart rate variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta Paediatr*. 1994;83(5):473-80.
289. - Vikman, S., Makikallio, T.H., Yli-Mayry, S., Pikkujamsa, S., Koivisto, A.M., Reinikainen, P., Airaksinen, P., Huikuri, H.V. Altered complexity and correlation properties of RR interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;100(20):2079-84.
290. - Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gülmezoglu M. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000934.
291. - Voss A, Baumert M, Baier V, Stepan H, Walther T, Faber R. Autonomic cardiovascular control in pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Hypertens*. 2006;19(3):306-12.
292. - Voss A, Malberg H, Schumann A, Wessel N, Walther T, Stepan H, Faber R. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy. *Am J Hypertens*. 2000;13(11):1218-25.
293. - Vuksanovic V, Gal V. Nonlinear and chaos characteristics of heart period time series: healthy aging and postural change. *Auton Neurosci*. 2005;121(1-2):94-100.
294. - Walleczek J.(ed) *Self-organized Biological dynamics and nonlinear control* Cambridge University Press, 2000.
295. - Walther T, Wessel N, Baumert M, Stepan H, Voss A, Faber R. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy. *Hypertens Res*. 2005;28(2):113-8.
296. - Wasserstrum N, Kirshon B, Rossavik IK, Willis RS, Moise KJ Jr, Cotton DB. Implications of sino-aortic baroreceptor reflex dysfunction in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1989;74(1):34-9.
297. - Weiner C, Liu KZ, Thompson L, Herrig J, Chestnut D. Effect of pregnancy on endothelium and smooth muscle: their role in reduced adrenergic sensitivity. *Am J Physiol*. 1991;261(4Pt2):H1275-83.

298. - Weiner CP, Knowles RG, Moncada S. Induction of nitric oxide synthases early in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):838-43.
299. - Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal–fetal demands *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2006;31:1-11
300. - Wessel, N., Malberg, H., Bauernschmitt, R. & Kurths, J. Nonlinear Methods of Cardiovascular Physics and Their Clinical Applicability. *International Journal Of Bifurcation And Chaos* 2007;17(10):3325-3371.
301. - Whittaker PG, Gerrard J, Lind T. Catecholamine responses to changes in posture during human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(6):586-92.
302. - Widdop RE, Matrougui K, Levy BI, Henrion D. AT2 receptor-mediated relaxation is preserved after long-term AT1 receptor blockade. *Hypertension.* 2002;40(4):516-20.
303. - Willson K, Francis DP, Wensel R, Coats AJS, Parker KH. Relationship between detrended fluctuation analysis and spectral analysis of heart-rate variability. *Physiol Meas.* 2002;23(2):385-401.
304. - Willson K, Francis DP. A direct analytical demonstration of the essential equivalence of detrended fluctuation analysis and spectral analysis of RR interval variability. *Physiol Meas.* 2003;24(1):N1-7.
305. - Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, Papera S, Sealey JE, Laragh JH. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 1980;68:97–104
306. - Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(1):1-12.
307. - Wolfe LA, Kemp JG, Heenan AP, Preston RJ, Ohtake PJ. Acid-base regulation and control of ventilation in human pregnancy. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998;76(9):815-27.
308. - Wu PY, Udani V, Chan L, Miller FC, Henneman CE. Colloid osmotic pressure: variations in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 1983;11(4):193-9.
309. - Yamamoto Y, Hughson RL. On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and b-adrenergic blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994;266:R40–R49.
310. - Yang CC, Chao TC, Kuo TB, Yin CS, Chen HI. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(4):H1269-73.
311. - Yayama K, Hiyoshi H, Imazu D, Okamoto H. Angiotensin II stimulates endothelial NO synthase phosphorylation in thoracic aorta of mice with abdominal aortic banding via type 2 receptor. *Hypertension.* 2006;48(5):958-64.
312. - Yeh RG, Shieh JS, Chen GY, Kuo CD. Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women. *Auton Neurosci.* 2009;150(1-2):122-6.
313. - Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglu L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(1):60-3.
314. - Zeldis SM. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 1992;13(4):567-85.

APÉNDICE A

Artículos publicados asociados a la tesis

Peña MA, Echeverría JC, García MT, González-Camarena R. Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data. *Med Biol Eng Comput* (2009) 47:709-17.

Peña MA, Echeverría JC, García MT, Ortiz MR, Martínez A, Vargas-García C, González-Camarena R. Short-term heart rate dynamics of pregnant women. *Auton Neurosci*. 2011;159(1-2):117-22