



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ANÁLISIS ESTÁTICO  
Y  
DINÁMICO DE LA VFC  
EN EL CICLO MENSTRUAL**

Tesis que presenta  
**Janeth Martínez Baltazar**  
Para obtener el grado de  
**Maestra en Ciencias en Ingeniería Biomédica**

Asesores: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla  
Dr. Ramón González Camarena

Jurado calificador:

Presidente: Dra. Maite Vallejo Allende *Maite Vallejo A*  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Secretario: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla   
Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa

Vocal: Dra. Ma. Del Rosario Tarragó Castellanos *MDR*  
Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa

México, D.F. Octubre 2013



*Para Ángeles y Camila,  
sin duda el motor de mi existir.*



## **GRACIAS**

A Dios, el ser supremo que me puso en este mundo, con esta forma y con esta gente.

A ti amor por todo tu amor, tu apoyo incondicional y tu paciencia infinita.

A mi mami a quien admiro, amo y respeto por ser siempre mi ejemplo de superación y fortaleza.

A ti padre que con tu ternura, amor y dedicación por tus hijos me has traído hasta aquí.

A mis dos pequeñas hijas que me regalan su sonrisa y amor todos los días, incluso cuando mi paciencia se agota.

A mis hermanas. La primera, guerrera incansable mi ejemplo de tenacidad a la cual admiro sin duda. A la pequeña Ale, quien heredó lo malo pero bueno de mi, gracias por ser mi espejo.

A mi hermano, que aunque lejos siempre estás cerca de mi corazón.

A mis asesores, gracias infinitas por su dedicación y profesionalismo.

A las doctoras Rosario y Maite, aunque fue poco tiempo aprendí mucho de ustedes, mil gracias.



## Contenido

### **Capítulo 1. Introducción**

1.1.	Introducción .....	5
1.2.	Sistema nervioso .....	5
1.2.1.	Sistema nervioso central .....	6
1.2.2.	Sistema nervioso periférico .....	6
1.2.3.	Efectos fisiológicos del sistema nervioso autónomo .....	7
1.3.	Sistema cardiovascular.....	7
1.3.1.	Corazón .....	7
1.3.2.	Sistema de control del corazón.....	9
1.3.3.	Regulación autonómica de la frecuencia cardíaca .....	11
1.4.	Ciclo reproductor femenino .....	12
1.4.1.	Control neuroendócrino del ciclo menstrual .....	13
1.4.2.	Fases del ciclo menstrual .....	13
1.5.	Métodos de evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca....	16
1.5.1.	Métodos en el dominio del tiempo.....	16
1.5.2.	Métodos en el dominio de la frecuencia .....	18
1.5.3.	Métodos no lineales.....	19
1.6.	Justificación .....	21
1.7.	Preguntas de investigación .....	23
1.8.	Objetivos.....	23
1.8.1.	Objetivo general .....	23
1.8.2.	Objetivos particulares.....	23
1.9.	Hipótesis .....	24

### **Capítulo 2. Metodología**

2.1.	Población .....	27
2.2.	Protocolo .....	27
2.3.	Procesamiento de datos.....	33

2.3.1. Detección de onda R y pre – procesamiento .....	33
2.3.2. Análisis en el dominio del tiempo .....	34
2.3.3. Análisis en el dominio de la frecuencia .....	34
2.3.4. Técnicas no lineales.....	35
2.5. Análisis estadístico .....	35
<b>Capítulo 3. Resultados</b>	
3.2. Caso típico .....	40
3.3. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, análisis en el tiempo.....	43
3.3.1. Frecuencia cardiaca media .....	43
3.3.2. SDNN.....	44
3.3.3. RMSSD.....	44
3.3.4. PNN50.....	44
3.4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, análisis en la frecuencia.....	45
3.4.1. LF .....	45
3.4.2. HF .....	45
3.4.3. PT .....	45
3.4.4. LF/HF .....	45
3.5. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, índices no lineales .....	47
3.5.1. $\alpha_1$ .....	47
3.5.2. $\alpha_{1mgn}$ .....	48
3.5.3. $\alpha_{1sgn}$ .....	48
3.6. Análisis estadístico .....	49
3.3.1. Etapas .....	50
3.3.2. Sexo .....	51
3.3.3. Cambio de posición.....	52
<b>Capítulo 4. Discusión</b>	
4.1. VFC y ciclo menstrual .....	55
4.2. VFC y diferencia de sexo .....	57



4.3. VFC y cambio de posición..... 59

4.4. Conclusiones..... 60

4.5. Limitaciones de este estudio ..... 61

4.6. Trabajo por realizar ..... 61

*Referencias*..... 63



## Resumen

El objetivo del presente estudio fue analizar, mediante herramientas lineales y no lineales, los cambios estáticos y dinámicos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca asociados a la diferencia de sexo y la respuesta a un estímulo ortostático conforme se establecen las fases del ciclo menstrual en mujeres sanas y jóvenes.

En este estudio participaron voluntariamente 25 sujetos de nacionalidad mexicana, sanos y sedentarios según la evidencia mostrada en el cuestionario de hábitos aplicado antes de iniciar el protocolo. Se dividieron en dos grupos de acuerdo al sexo, 13 mujeres (edad:  $22.5 \pm 2.6$  años) y 12 hombres (edad:  $22.8 \pm 2.6$  años). A cada uno de los sujetos se le dio una explicación amplia del estudio, todos los sujetos estuvieron de acuerdo en participar y dieron su consentimiento por escrito.

Mediante un cuestionario se conocieron los hábitos de cada participante. En las mujeres, se establecieron las fases del ciclo menstrual mediante su fecha de última menstruación (FUM). Se registraron 10 min del electrocardiograma (ECG), derivación DII en reposo, y 10 min en la maniobra de incorporación activa ortostática en ambos grupos de estudio durante al menos 4 ocasiones para los hombres y durante las fases: menstrual, folicular, ovulatoria y lútea en las mujeres.

Al momento del estudio, todos los pacientes eran clínicamente sanos y ninguno refirió tener antecedentes de enfermedades cardíacas o del sistema nervioso. Todos los participantes eran estudiantes universitarios de la Universidad Autónoma Metropolitana sin actividad física intensa.

Las señales obtenidas de los registros se procesaron fuera de línea para la obtención de los índices en el tiempo (FC, SDNN, RMSSD y PNN50), los índices en la frecuencia (PT, LF, Lfun, Hfun, HF y LF/HF) y los índices no lineales ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ ).

Casi todos los parámetros mostraron diferencias significativas a la incorporación ortostática en el grupo de mujeres y en el grupo de hombres, excepto para SDNN, LF y PT. Con relación a la fase de registro, se encontraron diferencias significativas en LF y HF en unidades normalizadas; LF/HF; y  $\alpha_{1sgn}$ . Se encontraron diferencias significativas respecto al sexo en la FC; LF en potencia total y unidades normalizadas, HF en unidades normalizadas,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$ , y  $\alpha_{1sgn}$ .

Los hallazgos de este estudio muestran que durante la ovulación hay predominio de la actividad simpática, fase que se caracteriza por un incremento de la atracción sexual, lo que provoca un acercamiento sexual y conlleva a que haya un incremento de la actividad física. Durante la fase folicular hay predominio de la actividad vagal, lo que en este trabajo se asoció con el cese de la actividad física en conjunto con las manifestaciones conductuales durante esta fase, tales como el incremento en la ingesta de alimentos que se vincula con la posible reserva de energía para la implantación del óvulo en caso de fecundación. Periodo en que, considero, sería el momento clave para asegurar el mantenimiento del embrión en un posible embarazo.

Así, se sugiere en este trabajo que el comportamiento autonómico a lo largo del ciclo menstrual podría deberse a la naturaleza reproductiva femenina para la conservación de la especie humana. Adicionalmente, encontré que durante el ciclo menstrual la dinámica de VFC no se ve afectada por las fases del mismo, por lo que las condiciones de regulación autonómica no se comprometen manteniéndose de acuerdo a las necesidades del organismo femenino. El cambio significativo del parámetro  $\alpha_{1sgn}$  en la fase ovulatoria mostrado en este estudio, posiblemente esté asociado con una respuesta antiinflamatoria autonómica consecuencia de la liberación del ovocito en conjunto con el aumento de los niveles de estradiol como parte del mecanismo de ovulación. No obstante que los índices mostraron evidencia significativa de ajustes autonómicos en el ciclo menstrual, aún es necesario estudiarlos con mayor profundidad para definir su significado funcional.

Las diferencias encontradas en los parámetros de la VFC con respecto al sexo podrían haberse establecido desde la etapa neonatal. Sin embargo, también se podrían deber al papel que juegan las hormonas sexuales femeninas a lo largo de la vida reproductiva. Para algunos de estos parámetros, las diferencias de sexo no son estrictamente debidas a los cambios de concentración de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual. Este estudio no muestra evidencia de que las diferencias encontradas se deban únicamente a las hormonas como se asume en trabajos previos. Los índices de VFC estudiados revelan que las mujeres tienen una actividad simpática disminuida respecto a los hombres, independientemente de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentren. Sin embargo, estas diferencias también podrían asociarse a otros mecanismos hemodinámicos que intervienen en la regulación de la frecuencia cardiaca, tales como gasto cardiaco, resistencia vascular, presión arterial, entre otros, los cuales no fueron estudiados en este trabajo.

Con respecto a las comparaciones entre los sexos, los índices de escalamiento fractal mostraron información adicional a los parámetros tradicionales; la maniobra de incorporación ortostática provocó un cambio (menor anticorrelación), en el parámetro  $\alpha_{1sgn}$ , mismo que en los hombres no fue modificado. Esto revela que hay una diferencia sutil pero significativa a la estimulación por cambio de posición para el grupo de mujeres, y ésta es independiente de la fase del ciclo menstrual. No obstante los hallazgos encontrados para los índices de escalamiento fractal, todavía es necesario investigar a profundidad sus aplicaciones clínicas y significado fisiológico que aún no se han establecido con precisión.

Finalmente, la realización de la maniobra ortostática introduce un estímulo simpático a los grupos de estudio. En este estudio se encontró evidencia de que la respuesta a la misma es diferente entre los sexos ya que el parámetro  $\alpha_{1sgn}$  fue mayor en las mujeres.

# Capítulo 1

## Introducción



## 1.1. Introducción

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una condición fisiológica normal en los seres humanos y otras especies [2]. Está influida por una serie de mecanismos de control como los ejercidos por el sistema nervioso autónomo (SNA), el cual forma un sistema complejo que mantiene las condiciones ideales de funcionamiento del corazón para responder a las diferentes condiciones.

Hasta el momento se ha estudiado ampliamente la respuesta autonómica a los cambios en la actividad cardíaca bajo diferentes condiciones. Esto se ha hecho mediante la VFC analizada en el dominio del tiempo, el de la frecuencia y por técnicas de procesamiento no lineales. Se han establecido índices que reflejan las propiedades estáticas y dinámicas de la VFC y permiten estudiar la respuesta del SNA.

Algunos autores han explorado la VFC bajo diferentes condiciones fisiológicas y bajo diferentes técnicas de análisis. Han encontrado diferencias significativas relacionadas a condiciones cotidianas fisiológicamente normales como los ciclos circadianos el estado de vigilia o sueño [3], la edad [4] los picos hormonales [5], el sexo [6][7][8], el índice de masa corporal [9], el embarazo [10]; y también relacionado con enfermedades como problemas cardíacos [11] o del SNA, así como sustitución de alguna función orgánica como en el caso de trasplantes [12].

En este trabajo se estudió la respuesta del SNA bajo tres condiciones: ciclo menstrual, cambio de posición y diferencia de sexo. Se exploraron índices en el tiempo, en la frecuencia y no lineales.

La VFC indica las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (FC) en torno a la FC media, la cual varía con cada latido. Está regulada por el SNA en sus ramas simpática y parasimpática.

El SNA forma parte del sistema nervioso periférico (SNP) que comprende todos los tejidos formados fuera del sistema nervioso central (SNC) y en conjunto el SNP y el SNC forman el sistema nervioso.

## 1.2. Sistema nervioso [13]

La unidad fundamental del sistema nervioso es la neurona, el cuerpo humano cuenta con alrededor de un billón de estas células. El sistema nervioso es una red de neuronas especializadas para la recepción, integración y transmisión de información. Se compone del sistema nervioso central (SNC), formado por el encéfalo y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP), que comprende todos los tejidos nerviosos situados fuera del SNC.

El sistema nervioso lleva a cabo un complicado conjunto de tareas. Permite identificar diferentes olores, producir el habla y recordar hechos pasados; además proporciona señales que controlan los movimientos del cuerpo y regulan el funcionamiento de los órganos internos. Estas actividades pueden ser agrupadas en tres funciones básicas: sensitiva, integradora y motora.

### 1.2.1. Sistema nervioso central

El SNC procesa muchas clases de información sensitiva aferente. Es la fuente de las emociones, pensamiento y recuerdos. La mayoría de los impulsos nerviosos que estimulan a los músculos para que se contraigan, y a las glándulas para que aumenten su secreción, se originan en el SNC [13].

### 1.2.2. Sistema nervioso periférico [13]

El sistema nervioso periférico se divide en sistema nervioso somático (SNS), sistema nervioso autónomo (SNA) y sistema nervioso entérico (SNE). El SNS consiste de neuronas sensitivas y neuronas motoras.

El SNA está compuesto de neuronas sensitivas que transportan información resultante de los receptores sensitivos autónomos localizados principalmente en los órganos viscerales como el estómago y los pulmones, hacia el SNC; y neuronas eferentes conducen impulsos nerviosos desde el SNC hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas. Las respuestas motoras autonómicas no están bajo control consciente, el SNA es involuntario, los órganos que tiene influencia simpática y parasimpática son ilustrados en la figura 1.1.

La parte motora del SNA se compone de la división simpática y la división parasimpática. Los efectores están inervados por ambas divisiones, con algunas excepciones y generalmente estas ejercen acciones opuestas. Las neuronas simpáticas aumentan la frecuencia cardíaca y las neuronas parasimpáticas la disminuyen.

La respuesta simpática ayuda a tolerar situaciones de ejercicio o a enfrentar situaciones de emergencia, las respuestas de "lucha y huida"; y la respuesta parasimpática tiene a su cargo las respuestas de "reposo y digestión", entre otras.

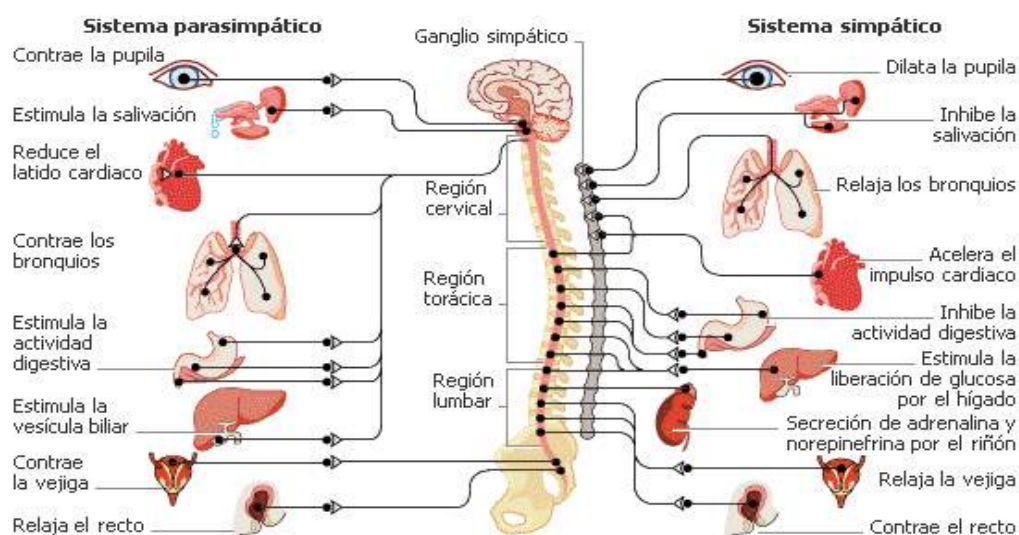


Figura 1.1: Estructura de la división simpática y parasimpática de sistema nervioso autónomo.



### 1.2.3. Efectos fisiológicos del sistema nervioso autónomo [13]

La mayor parte de los órganos del cuerpo reciben inervación simpática y parasimpática, el balance entre la actividad de las dos divisiones se denomina tono autónomo y es regulado por el hipotálamo.

El hipotálamo genera respuestas opuestas para los estímulos, "sube" el tono simpático a medida que "baja" el tono parasimpático y viceversa. Ambas divisiones pueden afectar a los órganos del cuerpo de manera diferente, esto se debe a que sus neuronas posganglionares liberan neurotransmisores diferentes y los órganos efectores poseen distintos receptores adrenérgicos y colinérgicos.

Durante el estrés físico o emocional, la división simpática puede dominar a la división parasimpática. El tono simpático alto favorece las respuestas corporales que pueden mantener una actividad física vigorosa y la rápida producción de ATP. Al mismo tiempo la división parasimpática disminuye las funciones corporales que favorecen al almacenamiento de energía.

La activación de la división simpática genera una serie de respuestas fisiológicas conocidas como respuestas de lucha o huida, entre las cuales aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Contrariamente con la respuesta de lucha o huida de la división simpática, la división parasimpática lleva a cabo respuestas de "descanso y digestión". Las actividades parasimpáticas sostienen funciones corporales que conservan y restituyen la energía corporal en los tiempos de descanso y recuperación.

Como respuesta a la actividad parasimpática se presentan cinco efectos, salivar, lagrimear, orinar, digerir y defecar. Además del aumento de estas respuestas se presenta disminución del ritmo cardíaco, del diámetro de las vías aéreas y del diámetro pupilar.

## 1.3. Sistema cardiovascular

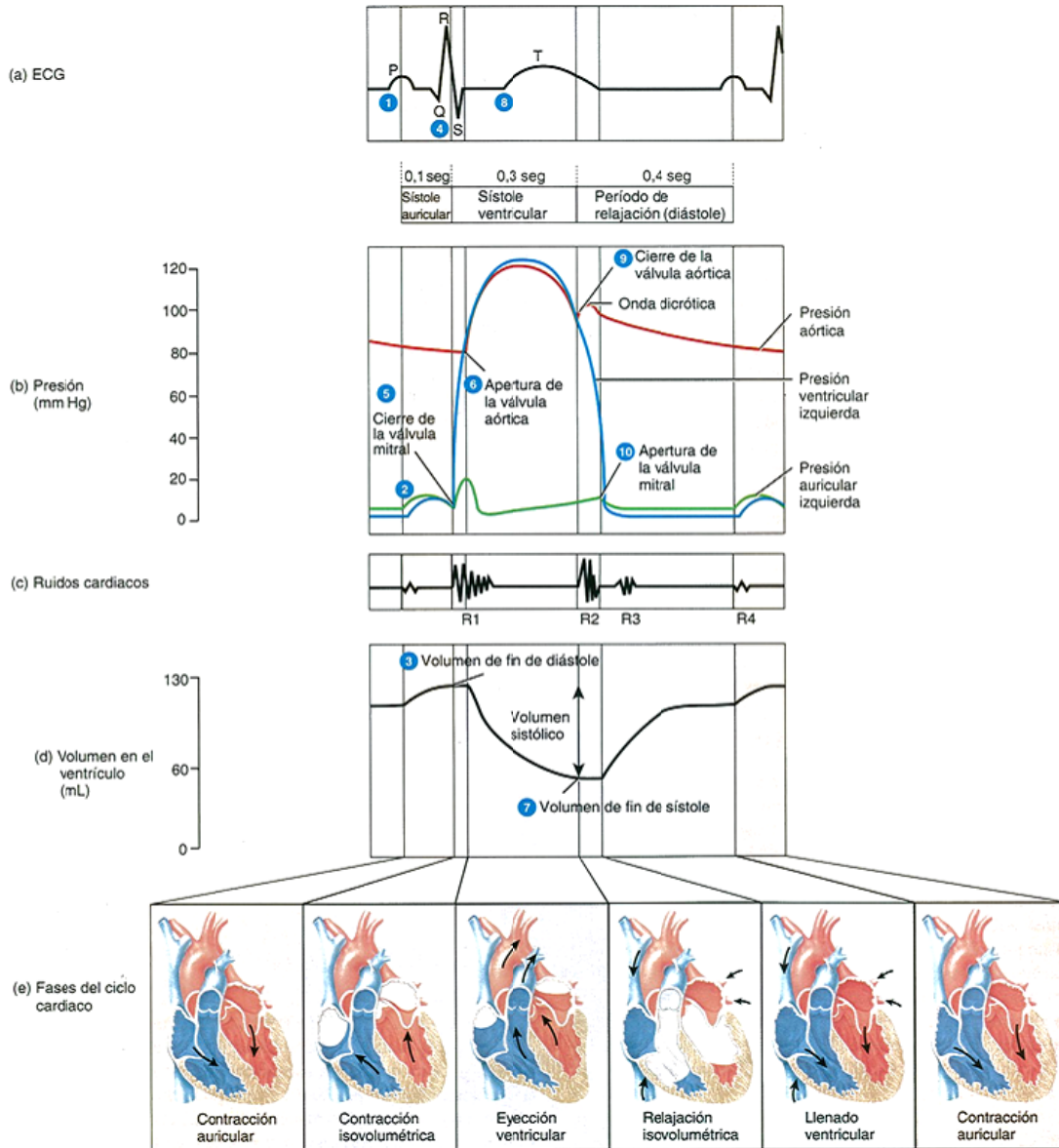
El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y vasos sanguíneos, los cuales proveen de sangre oxigenada y rica en nutrientes a todo el cuerpo y regresan la sangre desoxigenada a los pulmones donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso.

### 1.3.1. Corazón [13]

El corazón es el órgano que bombea la sangre a través del sistema vascular a todo el cuerpo. Está formado por cuatro cámaras, dos aurículas y dos ventrículos.

Las cuatro cámaras constituyen dos bombas colocadas lado a lado, una de baja presión, el lado derecho del corazón (aurícula derecha y ventrículo derecho) que recibe la sangre proveniente de la circulación sistémica y la envía hacia el circuito pulmonar para que sea oxigenada. El lado izquierdo del corazón constituido por la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo recibe la sangre oxigenada de los pulmones y la envía a la circulación sistémica a una presión mayor a la cámara derecha del corazón.

El movimiento de la sangre hacia y desde la circulación sistémica se describe por medio de los eventos que suceden durante el ciclo cardiaco. Un ciclo cardiaco incluye todos los fenómenos asociados con un latido cardiaco, se pueden observar en la figura 1.2. Por lo tanto un ciclo cardiaco consiste en la sístole y la diástole (contracción y relajación respectivamente) de las aurículas más la sístole y la diástole de los ventrículos.

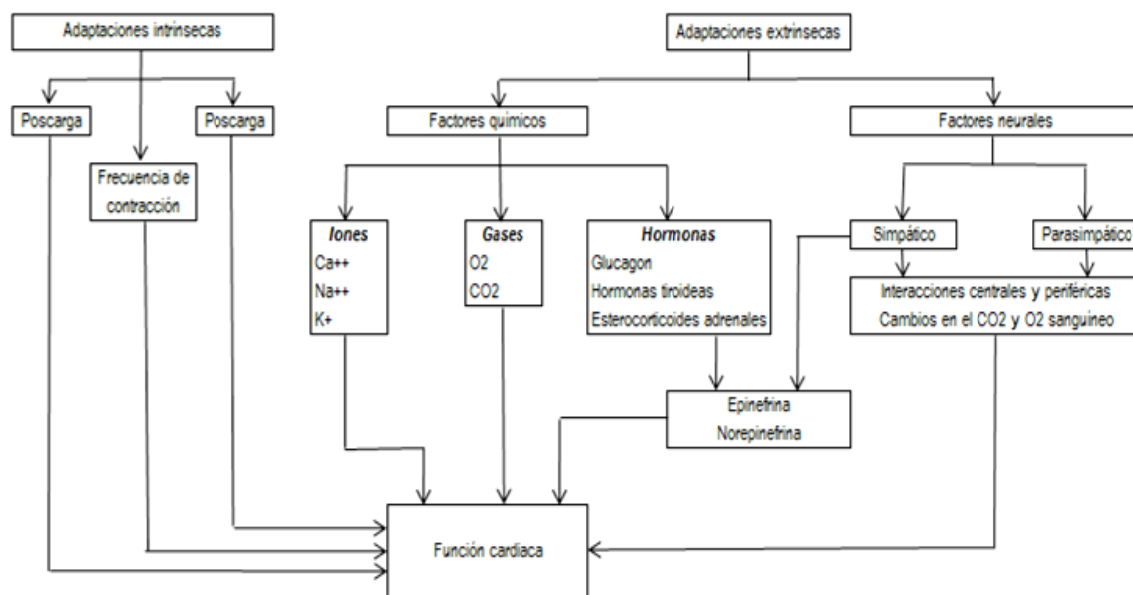


**Figura 1.2:** Ciclo cardiaco. (a) ECG, (b) Presión auricular, ventricular y aórtica, (c) Ruidos cardiacos, (d) Volumen ventricular, (e) Fases del ciclo cardiaco. Imagen tomada de [13].

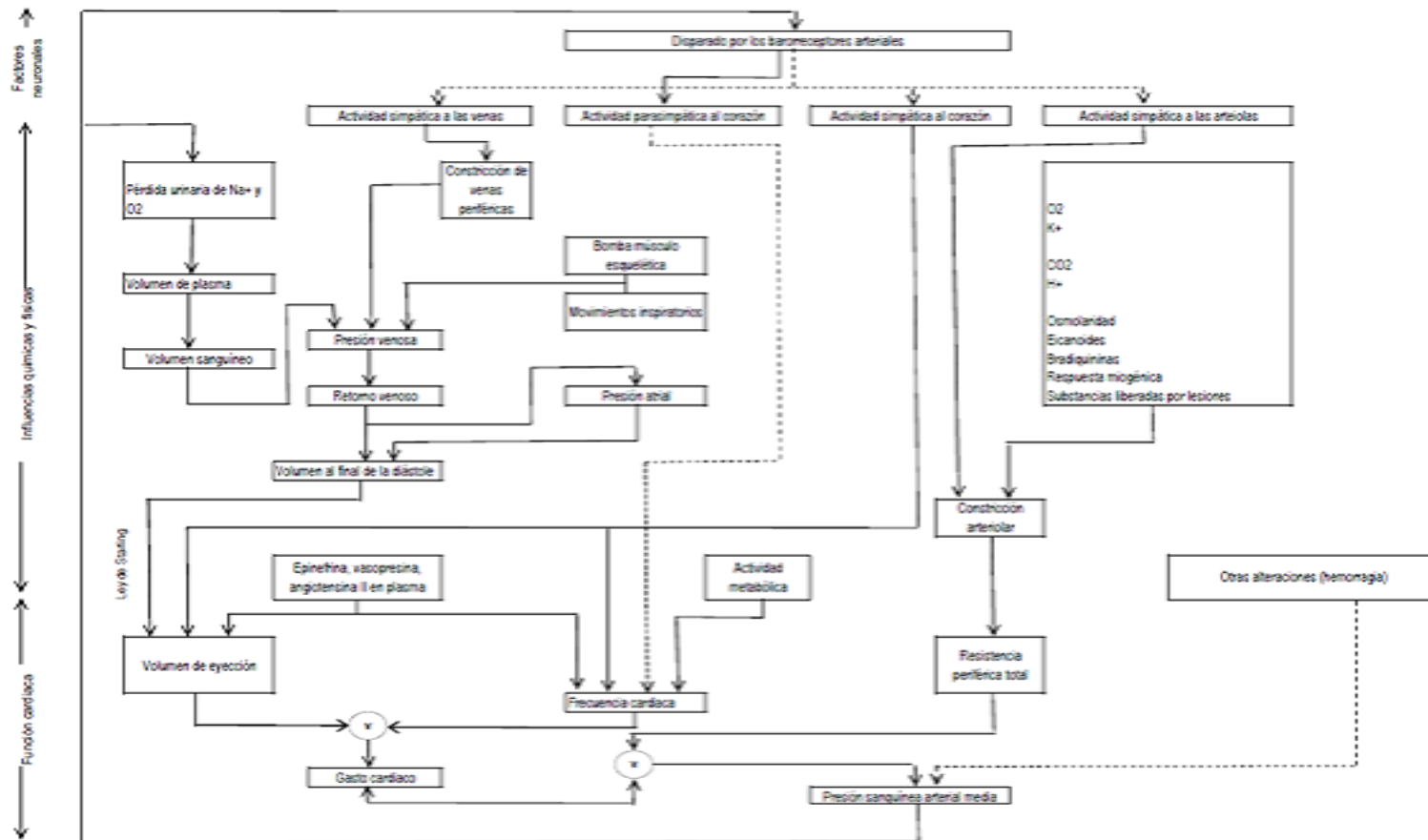
### 1.3.2. Sistema de control del corazón

El sistema cardiaco se auto-regula, esto quiere decir que es imposible que de manera consciente aumente o disminuya su frecuencia de contracción ya que es una función involuntaria. El gran número de factores que afectan o influyen sobre la función cardiaca se combinan de una manera compleja, lo que proporciona la habilidad de que se adapte de una manera rápida y eficiente a las necesidades del cuerpo. Esto se logra por dos vías. La vía intrínseca que representa las alteraciones que ocurren dentro de las células miocárdicas, las cuales pueden depender o no de un cambio en la longitud inicial de la fibra muscular cardiaca [14].

La vía intrínseca representa los cambios en el microambiente físico del corazón. Estos son inducidos de tres maneras: precarga, postcarga y frecuencia de contracción mostrados en la figura 1.3. La precarga se refiere a la tensión inicial antes de la contracción de las fibras miocárdicas. El mecanismo de precarga es dependiente del volumen. La postcarga se refiere a la tensión ejercida en las fibras miocárdicas inmediatamente después de la contracción, esto se mide por la elasticidad ventricular, un parámetro difícil de cuantificar como resultado de la compleja geometría. El último factor es la frecuencia cardiaca, este parámetro es fácilmente medible y juega un papel importante para evaluar la condición del corazón y es fácil obtener medidas precisas.



**Figura 1.3:** Diagrama jerárquico de los factores que influyen sobre la función cardiaca. Imagen adaptada de [14]



**Figura 1.4:** Influencias extrínsecas que controlan la función cardíaca. Las líneas solidas indican efectos directamente proporcionales mientras que las líneas punteadas indican efectos inversamente proporcionales. Imagen adaptada de [14]

La vía extrínseca, se compone principalmente de influencias neurales y químicas, mostrado en la figura 1.3. Estas son suministradas en todas las regiones del cuerpo y son de naturaleza integradora. Los factores químicos que contribuyen a la vía extrínseca son iones, gases y hormonas. Las contribuciones iónicas son originadas a través de acciones de acoplamiento excitación – contracción. Hay mucha interdependencia entre el SNA y los subproductos de los factores humorales. Específicamente norepinefrina (NE) y epinefrina (EPI) como responsables del efecto combinado.

Los cambios intracardiacos locales producen diferencias globales que van desde nivel celular a nivel orgánico con el fin de que la homeostasis se conserve. Los mecanismos extrínsecos juegan un papel más importante en la autorregulación cardiaca, se cree que aquí se encuentran los medios de control más exitosos. En la figura 1.4 se muestran los mecanismos extrínsecos conocidos y sus efectos que regulan la función del sistema cardiovascular.

Estos factores interactúan entre si para mantener las condiciones de flujo sanguíneo a través del cuerpo. En todo momento al menos el 5% del total de la sangre circulante viaja a través de los capilares sanguíneos. Este es el objetivo y el aspecto más importante del sistema ya que este 5% provee de nutrientes esenciales y remueve los productos de desecho metabólico nivel celular manteniendo al individuo con vida.

En la figura 1.4 el tercio superior representa los factores neurales, la parte media representa las influencias químicas y físicas y el tercio inferior del diagrama caracteriza la función cardiaca. Las flechas solidas indican un efecto directamente proporcional sobre el factor que le sucede. De tal forma que un aumento en la actividad simpática del corazón causa un incremento en la frecuencia cardiaca. De la misma forma las flechas punteadas indican efectos inversamente proporcionales sobre el factor que le sucede. Un aumento en la actividad parasimpática del corazón causa una disminución de la frecuencia cardiaca.

### **1.3.3. Regulación autonómica de la frecuencia cardiaca [14]**

El centro cardiovascular del bulbo raquídeo es el principal sitio de regulación nerviosa de la actividad cardiaca, recibe aferencias de muchos receptores sensoriales y centros cerebrales superiores, como el sistema límbico y la corteza cerebral.

El centro cardiovascular regula la función cardiaca por medio del aumento o disminución de la frecuencia de descarga de impulsos nerviosos en las ramas simpática y parasimpática del SNA.

Incluso antes de que comience la actividad física, la actividad cardiaca puede aumentar en situaciones competitivas. Este incremento por anticipado se debe a que el sistema límbico envía impulsos nerviosos al centro cardiovascular. Cuando comienza la actividad física los propioceptores que monitorizan la posición de los miembros y músculos aumentan la frecuencia de los impulsos nerviosos enviados al centro cardiovascular. La aferencia propioceptiva es uno de los principales estímulos que producen el aumento de la frecuencia cardiaca al iniciar la actividad física. Los quimiorreceptores y barorreceptores también proveen aferencias al centro cardiovascular. Los quimiorreceptores controlan los cambios químicos en la sangre y los barorreceptores el estiramiento de las paredes de los grandes vasos producido por la presión del flujo sanguíneo.

Las neuronas simpáticas van desde el bulbo raquídeo hasta la médula espinal, los nervios cardiacos simpáticos estimuladores se dirigen hacia el nodo SA, el nodo AV y la mayor

parte del miocardio. La estimulación de dichos nervios produce la liberación de noradrenalina.

Los impulsos nerviosos parasimpáticos llegan al corazón por los nervios vagos (X par craneal) derecho e izquierdo. Liberan acetilcolina, la que reduce la frecuencia cardiaca mediante la disminución de la frecuencia de despolarización espontánea en las fibras automáticas. Existe un equilibrio dinámico continuo entre los estímulos simpático y parasimpático del corazón. Normalmente se considera que en reposo predomina la estimulación parasimpática, mientras que en actividad predomina la estimulación simpática [13].

La acetilcolina es un neurotransmisor que disminuye la FC, se ha relacionado con el aumento en la salivación y juega un papel importante en la función sexual eréctil. La noradrenalina tiene dos papeles; es un neurotransmisor, que aumenta la FC, y también se comporta como hormona liberando la producción de glucosa, aumentando del flujo sanguíneo al músculo esquelético e incrementando la presión sanguínea. Así se considera que el individuo queda preparado para la respuesta de lucha y huida.

Una hormona es una molécula mediadora que se libera en una parte del cuerpo pero regula la actividad de las células en otras partes. Tanto los neurotransmisores como las hormonas ejercen sus efectos uniéndose a receptores en la superficie o en el interior de las células diana. El sistema nervioso actúa sobre músculos y glándulas específicos. La influencia del sistema endócrino ayuda a regular virtualmente todos los tipos de células del organismo. Los sistemas nervioso y endócrino actúan como un gran sistema entrelazado, determinadas partes del sistema nervioso estimulan o inhiben la liberación de hormonas por parte del sistema endócrino.

Los constantes ajustes del sistema cardiovascular derivados de la conservación de la homeostasis durante las distintas actividades de un individuo saludable dan lugar a la VFC. Se sabe que la VFC es diferente entre hombres y mujeres, se han realizado numerosos estudios para evidenciar la razón de las mismas. Se ha estudiado el ciclo menstrual debido a que es una característica diferencial entre hombres y mujeres.

El ciclo menstrual es regulado por un complejo conjunto de sistemas en donde intervienen los sistemas nervioso, endocrino y reproductor.

#### **1.4. Ciclo reproductor femenino [13]**

Durante la edad reproductiva, las mujeres no embarazadas manifiestan cambios cíclicos en los ovarios y el útero. Cada ciclo dura alrededor de un mes e incluye desde la ovogénesis hasta la preparación del útero para recibir un óvulo fecundado. Los principales fenómenos son controlados por hormonas secretadas por el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios.

En el ciclo ovárico se presentan una serie de fenómenos que ocurren en los ovarios durante y luego de la maduración de un ovocito. En el ciclo uterino (menstrual) se observan cambios concurrentes en el endometrio del útero que lo preparan para la llegada de un óvulo fecundado que se desarrollará allí hasta el momento de su nacimiento. Si la fecundación no ocurre, disminuyen las hormonas ováricas y se produce el desprendimiento de la capa funcional del endometrio. El término ciclo reproductor

femenino (ciclo menstrual) abarca los ciclos ovárico y uterino, los cambios hormonales que los regulan y los cambios cíclicos que se observan en las mamas y el cuello uterino.

#### **1.4.1. Control neuroendócrino del ciclo menstrual [13]**

Los ciclos ovárico y uterino son controlados por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), esta es secretada por el hipotálamo, y estimula la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis.

A la mitad del ciclo, la LH provoca la ovulación, luego inicia la formación del cuerpo lúteo y lo estimula para que produzca y secrete estrógenos, progesterona, relaxina e inhibina.

La progesterona, secretada principalmente por las células del cuerpo lúteo, coopera con los estrógenos en la preparación y mantenimiento del endometrio para la implantación del óvulo fecundado, así como la preparación de las glándulas mamarias para la secreción de leche.

#### **1.4.2. Fases del ciclo menstrual [13]**

La duración del ciclo reproductor femenino es alrededor de entre 24 a 35 días, en promedio 28 días. Está dividido en 4 fases de acuerdo a los acontecimientos fisiológicos de las estructuras involucradas en el control del mismo: la fase menstrual, la fase preovulatoria, la ovulación y la fase posovulatoria.

La fase menstrual o menstruación dura aproximadamente los primeros 5 días del ciclo, por convención el primer día de sangrado es el primer día del ciclo. Los fenómenos ocurridos en esta fase tienen lugar bajo la influencia de la FSH, en esta fase varios folículos primordiales comienzan a desarrollarse y forman folículos secundarios, este proceso puede tardar varios meses, por lo que un folículo que empieza a desarrollarse al inicio del ciclo puede no ser ovulado en el mismo ciclo. El flujo menstrual del útero está formado por 50-150 ml de sangre, líquido intersticial, moco y células epiteliales desprendidas del endometrio. Esta secreción ocurre debido a la caída de los niveles de progesterona y estrógenos que estimulan la liberación de prostaglandinas que causan la contracción de las arteriolas espirales. Como resultado las células nutridas por éstas comienzan a morir por falta de oxígeno. Finalmente toda la capa funcional se desprende. En este momento del ciclo el endometrio es muy delgado, mide alrededor de 2-5 mm, debido a que sólo se conserva la capa basal. El flujo menstrual pasa de la cavidad uterina a través del cuello uterino hacia la vagina y de allí al exterior.

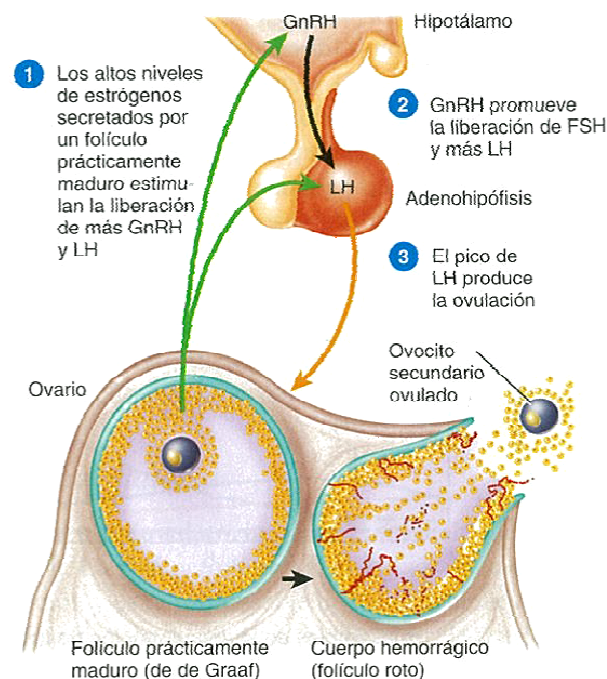
La fase preovulatoria abarca desde el fin de la menstruación hasta la ovulación, es la fase del ciclo más variable en su duración y es la responsable de las variaciones en la duración del ciclo. En un ciclo de 28 días puede durar de 6 a 13 días. En los ovarios algunos de los folículos secundarios comienzan a secretar estrógenos e inhibina. Alrededor del día 6, un único folículo secundario en uno de los dos ovarios superó a los demás folículos en su crecimiento y se convierte en folículo dominante. Los estrógenos y la inhibina secretados por éste disminuyen la secreción de FSH, causando en los otros folículos detención del crecimiento y atresia.

En condiciones normales, el único folículo secundario dominante se transforma en un folículo maduro (de de Graaf), y continúa creciendo hasta que tiene 20 mm de diámetro y está listo para la ovulación. Durante el final del proceso madurativo, el folículo maduro continúa aumentando su producción de estrógenos.

En referencia al ciclo ovárico las fases menstrual y preovulatoria juntas se llaman fase folicular, debido a que los folículos ováricos están creciendo y en desarrollo.

Los estrógenos liberados a la sangre por los folículos ováricos en crecimiento estimulan la reparación del endometrio. A medida que el endometrio se va engrosando, se desarrollan glándulas endometriales cortas y rectas y las arteriolas se enrollan y alargan a medida que penetran la capa funcional. El grosor del endometrio se duplica, a 4 – 10 mm. En referencia al ciclo uterino la fase preovulatoria también se llama fase proliferativa.

La ovulación, la ruptura del folículo maduro y la liberación del ovocito secundario de la cavidad pelviana habitualmente ocurren el día 14 de un ciclo de 28 días. Los altos niveles de estrógenos durante la última parte de la fase preovulatoria ejercen un efecto de retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la adenohipófisis aumentando la secreción de LH y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y determinan la ovulación, éste fenómeno está representado por las flechas verdes en la figura 1.5.



**Figura 1.5:** Fenómenos que ocurren en las estructuras de control hormonal durante la ovulación. Las flechas verdes representan retroalimentación positiva. Imagen tomada de [13]

La fase posovulatoria del ciclo reproductor femenino comprende el tiempo que transcurre desde la ovulación hasta el inicio de la nueva menstruación. En su duración es la fase más constante del ciclo reproductor femenino. Dura 14 días en un ciclo de 28 días.

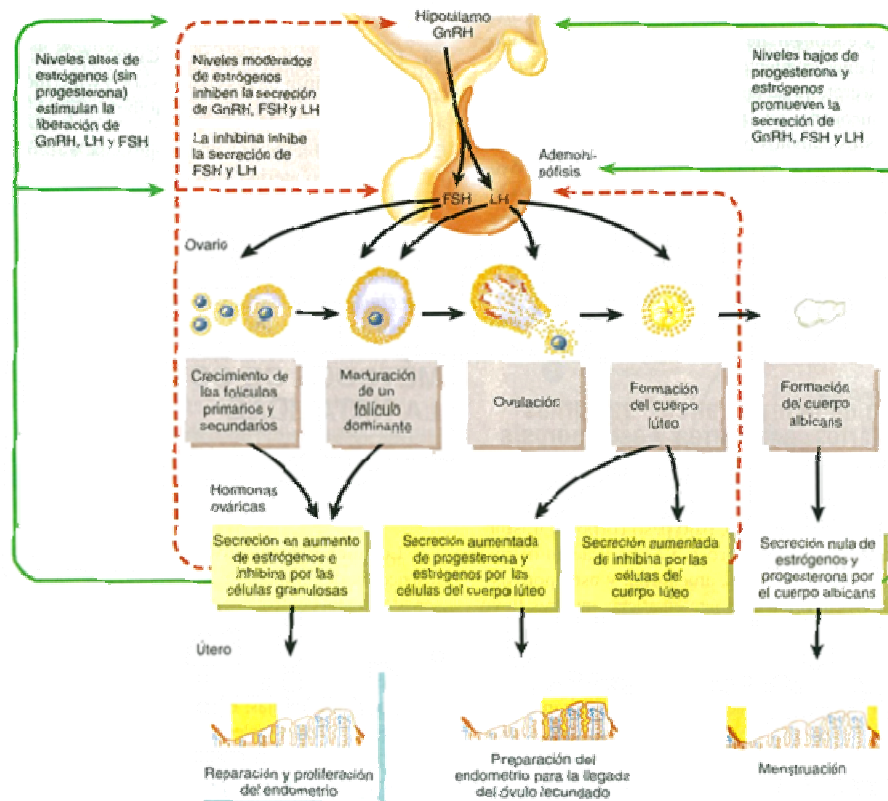
Luego de la ovulación, el folículo maduro colapsa y la membrana basal entre las células granulosas y la teca interna se desintegra. Una vez que se forma un coágulo a partir del pequeño sangrado luego de la ruptura del folículo, este se convierte en el cuerpo hemorrágico. Las células de la teca interna se mezclan con las de la granulosa a medida



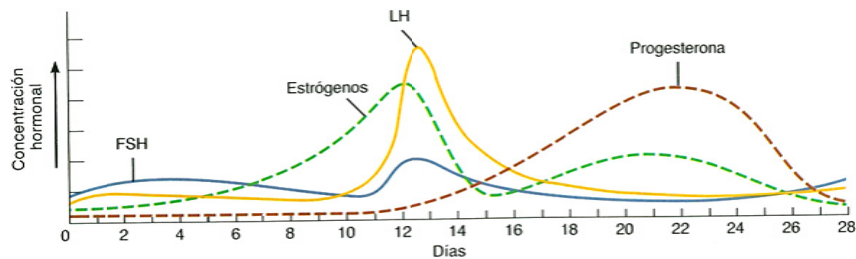
que se convierten en células del cuerpo lúteo o luteínicas bajo la influencia de la LH. Estimulado por la LH, el cuerpo lúteo secreta progesterona, estrógenos, relaxina e inhibina.

En referencia al ciclo ovárico, esta fase también se denomina fase luteínica. Si el ovocito no es fecundado, el cuerpo lúteo permanece como tal sólo por dos semanas. Luego, su actividad secretoria disminuye y se degenera en un cuerpo albicans. A medida que los niveles de progesterona, estrógenos e inhibina disminuyen, la liberación de GnRH, FSH y LH aumenta debido a la pérdida de retroalimentación negativa por parte de las hormonas ováricas. El crecimiento folicular se reanuda y así se inicia un nuevo ciclo ovárico.

La progesterona y los estrógenos producidos por el cuerpo lúteo promueven el crecimiento y enrollamiento de las glándulas endometriales, la vascularización del endometrio superficial, el engrosamiento del endometrio 12 – 18 mm. Debido a la actividad secretoria de las glándulas endometriales, que empiezan a secretar glucógeno, este periodo se llama fase secretoria del ciclo uterino. Si la fecundación no se produce, los niveles de progesterona y estrógenos caen por la degeneración del cuerpo lúteo. El descenso de los estrógenos y la progesterona causa la menstruación. En la figura 1.6 se ilustran los cambios ocurridos en las estructuras de control durante el ciclo menstrual y en la figura 1.7 las concentraciones hormonales en cada fase del ciclo menstrual.



**Figura 1.6:** Fenómenos que ocurren en las estructuras de control hormonal durante el ciclo menstrual. Las flechas verdes representan retroalimentación positiva. Imagen tomada de [13]



**Figura 1.7:** Cambios en las concentraciones hormonales ocurridos durante el ciclo menstrual. Imagen tomada de [13]

## 1.5. Métodos de evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), describe las variaciones entre latidos cardiacos consecutivos. El ritmo del corazón es controlado por el nodo sinoauricular (SA), el cual es modulado por el sistema nervioso autónomo en sus ramas simpática y parasimpática. La actividad simpática tiende a aumentar la frecuencia cardiaca (FC) y la actividad parasimpática tiende a disminuir la FC.

Las variaciones en la frecuencia cardiaca son resultado de las modulaciones continuas de las inervaciones simpática y parasimpática. El término variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se refiere, en general, a cambios en el periodo cardiaco, el cual es el recíproco de la frecuencia cardiaca. Por lo tanto para realizar el análisis de la VFC es necesario obtener el electrocardiograma (ECG) del cual se extrae la FC o intervalo RR para obtener el periodo cardiaco latido a latido [15].

Se pueden aplicar varios métodos para determinar los índices de VFC, mediante técnicas lineales y no lineales.

### 1.5.1. Métodos en el dominio del tiempo

Son los métodos más sencillos de análisis de la VFC, se basan en herramientas estadísticas aplicadas sobre la serie de intervalos RR.

En estos métodos se puede determinar la frecuencia cardiaca en cualquier punto del tiempo o los intervalos entre complejos sucesivos. Los índices en el dominio del tiempo se pueden dividir en dos clases: 1) Los derivados a partir de los intervalos NN o la frecuencia cardiaca instantánea y 2) Los derivados de las diferencias entre los intervalos NN [16]. (Tabla 1.1)

**Tabla 1.1:** Índices en el dominio del tiempo

Variable	Unidades	Descripción
FC	lat/min	Valor promedio estimado a partir de los intervalos regulares de los latidos normales resultado de la despolarización del nodo SA.
SDNN	ms	Desviación estándar de todos los intervalos en latidos normales NN
RMSSD	ms	Raíz cuadrática media de la suma de las diferencias al cuadrado entre intervalos NN adyacentes
PNN50	%	Proporción de la cantidad de intervalos NN adyacentes con diferencias de más de 50 ms en todo el registro

Los métodos en el dominio del tiempo son calculados directamente de la serie de intervalos sucesivos RR, la medida más común es el valor promedio de los intervalos RR. Otro índice común es la desviación estándar de los intervalos RR que está definida por la ecuación 1.1 mostrada a continuación.

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2} \quad (1.1)$$

Donde  $RR_j$  denota el valor  $j$ -ésimo del intervalo RR y  $N$  es el número total de intervalos RR sucesivos. SDNN refleja la variación total en la serie de intervalos RR y es matemáticamente correspondiente a la potencia total del análisis espectral.

RMSSD, la raíz cuadrática media de la suma de las diferencias al cuadrado entre intervalos RR adyacentes es calculada mediante la ecuación 1.2 y refleja la variación de corto plazo y alta frecuencia en la frecuencia cardiaca.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_j - RR_{j+1})^2} \quad (1.2)$$

Otro índice calculado de las diferencias entre intervalos RR sucesivos es el pNN50, el cual es la proporción del número de intervalos sucesivos que difieren en más de 50ms entre ellos (NN50). La ecuación 1.3 representa matemáticamente la obtención de este índice. Representa la variación de corto plazo y alta frecuencia en la frecuencia cardiaca y está altamente correlacionado con RMSSD.

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\% \quad (1.3)$$

### 1.5.2. Métodos en el dominio de la frecuencia

Se han aplicado diferentes métodos espectrales para el análisis de la serie de tiempo de los intervalos RR de la frecuencia cardíaca, llamada también cardiogramograma. El análisis de la densidad espectral de potencia (PSD por sus siglas en inglés), proporciona la información básica de la distribución de potencia como una función de la frecuencia. Independientemente del método utilizado, se puede estimar la PSD de la señal mediante algoritmos matemáticos adecuados.

Para los métodos en la frecuencia se estima la densidad de potencia espectral (PSD por sus siglas en inglés) para la serie de intervalos RR. Los métodos para el cálculo de la PSD pueden ser clasificados como paramétricos y no paramétricos. En la mayoría de los casos ambos métodos proporcionan resultados comparables.

Los estimadores para la PSD asumen implícitamente que las muestras son equidistantes, la serie de intervalos RR sucesivos es convertida a una serie equidistante por interpolación antes de estimar la PSD. Se utiliza la técnica de *spline cúbico* para la interpolación. Para la estimación de la PSD se utiliza un método basado en la transformada rápida de Fourier (FFT), el periodograma de Welch o métodos autorregresivos (AR) y de media móvil (ARMA).

En el método del periodograma de Welch utiliza dividir el registro en segmentos que se traslapan. El espectro es obtenido por la promediación del espectro de estos segmentos. Este método disminuye la varianza del espectro de la FFT.

Los componentes espectrales de registros de corto plazo se pueden dividir en tres rangos del espectro de potencia, el de muy baja frecuencia VLF (*very low frequency*), el de baja frecuencia LF (*low frequency*) y el de alta frecuencia HF (*high frequency*). La distribución de potencia de LF y HF no es fija, puede variar en relación a los cambios en las modulaciones autonómicas del corazón.

La medición de VLF, LF y HF se realiza por lo general en valores absolutos de potencia ( $\text{ms}^2$ ); sin embargo, LF y HF también se pueden medir en unidades normalizadas que representan el valor relativo de cada componente de potencia en proporción a la potencia total menos VLF. La relación entre LF y HF hace hincapié al comportamiento controlado y equilibrado de las dos ramas del SNA, además de que resulta conveniente reportar también la potencia total como indicador de la variabilidad global. En registros de largo tiempo se puede distinguir un componente adicional el de ultra baja frecuencia ULF (*ultra low frequency*). En la tabla 1.2 se resumen los rangos de frecuencia para estos índices.

**Tabla 1.2:** Índices en el dominio de la frecuencia.

Variable	Unidades	Descripción	Rango de frecuencia
PT	ms <sup>2</sup>	La varianza de intervalos NN sobre el segmento temporal	≤ 0.4 Hz
LF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de baja frecuencia	0.04 – 0.15 Hz
LFun	un	LF en unidades normalizadas [LF/(PT-VLF)] x 100	
HF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de alta frecuencia	0.15 – 0.4 Hz
HFun	un	HF en unidades normalizadas [HF/(PT-VLF)] x 100	
LF/HF		Relación entre LF(ms <sup>2</sup> )/HF(ms <sup>2</sup> )	

### 1.5.3. Métodos no lineales

El sistema cardiaco es un sistema dinámico, es decir no lineal ni estacionario, su función fluctúa continuamente latido a latido con base en estímulos intrínsecos y extrínsecos simultáneos que influyen sobre el estado del sistema. Así, es razonable asumir que el análisis no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca puede ser un complemento a las técnicas temporales y espectrales mencionadas.

El análisis de fluctuaciones sin tendencia, DFA, por sus siglas en inglés ha sido utilizado para evaluar las propiedades de escalamiento de la VFC.

El método DFA mide las correlaciones encontradas en las fluctuaciones cuadráticas de la serie de tiempo que son calculadas en diferentes ventanas de observación o escalas de tiempo. Esta técnica es una modificación del análisis de la raíz cuadrática media y la caminata aleatoria aplicada a señales no estacionarias.

Los índices derivados de este análisis son  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , los cuales son llamados componentes de escala fractal y representan en escalas temporales, correspondientemente a 4 a 11 intervalos RR para  $\alpha_1$ , y de 11 a 150 para  $\alpha_2$ , la presencia o ausencia de correlaciones fractales en una serie de tiempo no estacionaria.

Para el cálculo de los índices fractales primeramente se integran los intervalos RR o serie de tiempo. (Ecuación 1.4)

$$y(k) = \sum_{j=1}^k (RR_j - \overline{RR}), \quad k=1 \dots N \tag{1.4}$$

Donde  $\overline{RR}$  es el promedio de los intervalos RR. Posteriormente la serie integrada es dividida en segmentos iguales de longitud n. En cada segmento se hace un ajuste de los datos por mínimos cuadrados. Entonces  $y_n(k)$  denota esta regresión lineal. Se remueve la tendencia local de cada uno de los segmentos de la serie  $y(k)$  y se calcula fluctuación cuadrática media de la serie como sigue en la ecuación 1.5.

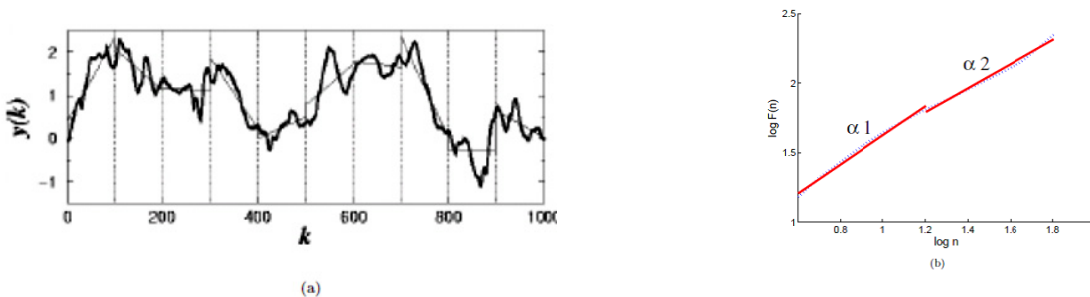
$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \tag{1.5}$$

Este cálculo es repetido sobre diferentes longitudes de segmento donde  $F(n)$  es una función de la longitud n del segmento. Típicamente  $F(n)$  se incrementa con la longitud del segmento. Se puede observar una relación lineal en una gráfica log-log que indica la presencia de una escala fractal y las fluctuaciones pueden ser caracterizadas por el exponente de escala  $\alpha$ , como la pendiente de la línea de regresión que relaciona  $\log F(n)$  a  $\log n$ . Los valores típicos para  $\alpha$  de acuerdo a diferentes dinámicas en la serie de tiempo, se resumen en la tabla 1.3.

**Tabla 1.3:** Valores de  $\alpha$ .

Valor de $\alpha$	Semejanza
$\alpha = 1.5$	Ruido Browniano (Integral del ruido blanco)
$1 < \alpha < 1.5$	Diferentes tipos de ruido correlacionado
$\alpha = 1$	Ruido 1/f
$0.5 < \alpha < 1$	Grandes fluctuaciones son comúnmente seguidos también por grandes fluctuaciones
$\alpha = 0.5$	Ruido blanco (fluctuaciones no correlacionadas)
$0 < \alpha < 0.5$	Fluctuaciones son comúnmente seguidas por pequeñas fluctuaciones y viceversa

Típicamente en el DFA las correlaciones son divididas en fluctuaciones de corto tiempo y fluctuaciones de largo tiempo. Las fluctuaciones de corto tiempo son caracterizadas por la pendiente  $\alpha_1$  obtenida de la gráfica  $(\log n, \log F(n))$  en el rango de  $1 \leq n \leq 11$ . Correspondientemente, la pendiente  $\alpha_2$  se obtiene en el intervalo  $11 \leq n \leq 64$  y caracteriza a las fluctuaciones de largo tiempo. La gráfica  $\log n, \log F(n)$  se muestra en la figura 1.8.



**Figura 1.8:** Principio de análisis de fluctuaciones sin tendencia. (a) La serie de tiempo integrada  $y(k)$  derivada de la ecuación 2.4. (b) Gráfica de DFA.

Adicional al índice  $\alpha_1$  también se pueden calcular los índices  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ . Tomando en consideración que una serie de tiempo puede ser descompuesta en dos sub-series: una serie de magnitud y una serie de signo, se pueden analizar separadamente las propiedades de escala de dichas series [21].

Utilizando una serie de tiempo  $x_i$  se descompone en sus dos sub-series formadas por la magnitud y el signo de los incrementos, la serie de incrementos se obtiene de la ecuación 1.6.

$$\Delta x_i \equiv x_{i+1} - x_i \quad (1.6)$$

Posterior a obtener la serie de incrementos, esta se descompone en la serie de magnitud  $|\Delta x_i|$  y la serie de signo  $sgn(\Delta x_i)$  por lo que la serie de incrementos puede ser escrita como la ecuación 1.7.

$$\Delta x_i = sgn(\Delta x_i) |\Delta x_i| \quad (1.7)$$

Cabe mencionar que las series de magnitud y signo tienen media cero. Posterior a esto se integran las series de magnitud y signo y finalmente se aplica el método DFA para obtener los índices fractales  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ .

La existencia de correlación en las series de magnitud indica que cuando se detecta un incremento con magnitud grande es más común que siga un incremento grande y de magnitud pequeña es más probable que el siguiente incremento sea de magnitud pequeña.

La anticorrelación en la serie de signo indica que cuando se detecta un decremento positivo es más común que siga un decremento negativo y viceversa [17].

## 1.6. Justificación

Se han realizado investigaciones acerca del efecto de los cambios fisiológicos durante el ciclo menstrual en la conducta y hábitos de las mujeres dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Así se ha observado que tienen un aumento en el apetito (especialmente por carbohidratos) durante la fase lútea lo que se ha asociado con la preparación para la implantación del embrión en caso de fertilización; también tienden a ejercitarse más y a comer menos durante la ovulación, conductas que en conjunto con un aumento en la libido se asocian con la preparación para la fecundación. Estos cambios en la conducta están asociados a una serie de cambios hormonales relacionados directamente con el nivel de hormonas sexuales en cada fase del ciclo [1].

Se considera que el conjunto de cambios de comportamiento y las adaptaciones fisiológicas locales en los órganos sexuales preparan a la mujer para lograr un embarazo. Se ha observado que hay una remodelación endometrial antes de la concepción y de la ocurrencia de la menstruación, lo que promueve que haya las condiciones óptimas para la implantación del embrión y más tarde de la placenta. En casos donde hay desórdenes en el endometrio esta remodelación no se lleva a cabo de manera normal, lo que podría

llevar a embarazos fallidos o problemas en los mismos. Se sospecha que la endometriosis y la preclampsia están interrelacionadas [18]. Por otro lado, se asume que en el control hormonal del ciclo menstrual existe una participación del SNA y los ovarios (eje hipotalámico – hipofisario – gonadal). De esta manera, las alteraciones presentadas en el mismo se podrían deber a problemas en estas estructuras.

Además cuando hay administración de anticonceptivos hormonales el control hormonal se modifica, lo que provoca que no haya ovulación, por la alteración de los niveles hormonales dada por la liberación artificial de estrógenos y progesterona (depende del tipo de anticonceptivo y la dosis hormonal contenida en los mismos) lo que puede llevar a otro tipo de problemas de salud o incrementar el riesgo de padecer algunas enfermedades. Así el uso de anticonceptivos orales está asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar algunas enfermedades como trombosis venosa [19] (depende del tiempo de uso y tipo de anticonceptivo), cáncer de mama [20] (en mujeres menores de 35 años cuando las píldoras anticonceptivas contienen altas dosis de estrógenos y progestágenos), infarto al [21] (con el uso de anticonceptivos orales de 2ª generación y en 3ª en menor medida).

El desarrollo, validación y aplicación de herramientas que puedan detectar alteraciones en la salud de manera temprana para evitar las complicaciones asociadas a desórdenes de la menstruación podría contribuir de manera significativa a reducir los problemas de salud pública. El análisis de las VFC podría ser una herramienta para complementar los esquemas para predecir o anticipar un daño mayor en la salud de la mujer, así como para proveer una evaluación de la función del SNA durante el ciclo menstrual y contribuir a que haya una buena salud reproductiva en la mujer antes del embarazo además de tener un punto de referencia para comparar los cambios ocurridos en el embarazo con el no embarazo, aunado a la necesidad de contar con una referencia en grupos de mujeres para estudios que incorporan componentes de escalamiento de la VFC.

Es de suma importancia contar con información sobre el estado de salud de la mujer en edad reproductiva previa al embarazo. Una herramienta de diagnóstico complementaria con las técnicas clínicas utilizadas actualmente, podría ser de gran ayuda para la evaluación del mismo. El diagnóstico y tratamiento temprano de enfermedades asociadas a la reproducción podrían ayudar a disminuir los problemas y riesgos presentados en el embarazo y disminuir el índice de mortandad materna y fetal contribuyendo con esto a mejorar las condiciones de salud de madres y niños mexicanos principalmente. Sumado a la controversia que aún hay alrededor de los cambios encontrados o no encontrados en las diferentes fases del ciclo menstrual, pues algunos investigadores que ya han explorado estas lo asocian con el nivel de hormonas sexuales femeninas sin que aún sea elucidado completamente.

Puesto que se han encontrado diferencias en algunos parámetros de las FFC entre hombres y mujeres, y estas ocurren en mujeres dependiendo de la fase del ciclo menstrual en donde se han utilizado técnicas de exploración tradicionales. En el presente trabajo se plantea la exploración de otras herramientas que pueden complementar y ofrecer mayor información sobre dichas diferencias. Por otra parte el enfoque de la propuesta se orienta hacia la evaluación de la respuesta autonómica en las cuatro diferentes fases del ciclo



menstrual a diferencia de lo que se ha estudiado previamente por otros investigadores, y se introduce una maniobra de estimulación simpática por cambio de posición; esperando que la respuesta pudiera verse modificada por las fases del ciclo menstrual. Esta respuesta a la estimulación ortostática en términos de las fases del ciclo menstrual no ha sido explorada a la fecha.

## 1.7. Preguntas de investigación

En consecuencia, en el proyecto actual se plantean las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Los índices fractales  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$  pueden aportar información complementaria de las FFC además de la aportada por los índices tradicionales?
- 2.- ¿La maniobra de estimulación por cambio de posición genera un cambio en los índices de la FFC entre hombres y mujeres?
- 3.- ¿Existe similitud en la respuesta a la estimulación ortostática entre hombres y mujeres independientemente de la fase del ciclo menstrual?

## 1.8. Objetivos

### 1.8.1. Objetivo general

Analizar mediante herramientas lineales y no lineales los cambios estáticos y dinámicos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca asociados a la diferencia de sexo y la respuesta a un estímulo ortostático conforme se van estableciendo las fases del ciclo menstrual en mujeres sanas y jóvenes.

### 1.8.2. Objetivos particulares

- ✓ Analizar con herramientas lineales y no lineales la variabilidad de la frecuencia cardiaca en cuatro diferentes fases del ciclo menstrual de mujeres en edad reproductiva bajo condiciones basales.
- ✓ Determinar el efecto de la estimulación autonómica con la maniobra de cambio de posición en los grupos de estudio, mediante el análisis de la VFC con herramientas lineales y no lineales.
- ✓ Determinar las diferencias en la VFC en mujeres respecto a hombres de acuerdo a la fase del ciclo menstrual y la maniobra de cambio de posición detectando en qué momento se presenta la mayor diferencia.

## **1.9. Hipótesis**

Las propiedades estáticas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca asociadas al sexo se modifican con las fases del ciclo menstrual en mujeres, pero la complejidad de las mismas no se afecta durante el ciclo manteniéndose así las condiciones potenciales para una adecuada regulación autonómica

# Capítulo 2

# Metodología



## 2.1. Población

En este estudio participaron voluntariamente 25 sujetos de nacionalidad mexicana, sanos y sedentarios. Se dividieron en dos grupos de acuerdo al sexo, 13 mujeres, 52% (edad:  $22.5 \pm 2.6$  años) y 12 hombres, 48% (edad:  $22.8 \pm 2.6$  años). A cada uno de los sujetos se le dio una explicación amplia del estudio, todos los sujetos estuvieron de acuerdo en participar y dieron su consentimiento por escrito.

A cada participante se le aplicó un cuestionario para saber su estado de salud y hábitos personales. Se registró la edad, glucosa en ayuno, peso y estatura. El cuestionario aplicado a las mujeres incluía preguntas sobre salud sexual, por medio de las cuales se obtuvo fecha de última menstruación (FUM) y sus antecedentes obstétricos. Todas las mujeres refirieron tener ciclos menstruales regulares (duración:  $26 \pm 5$  días), ser nuligestas y sin problemas ginecológicos que requirieran de medicamentos hormonales incluyendo anticonceptivos.

Ninguno de los participantes refirió tener antecedentes de enfermedades cardíacas o del sistema nervioso. Todos los participantes realizaban actividades similares sin actividad física intensa, de acuerdo a lo que reportaron en el cuestionario de hábitos aplicado al inicio del protocolo.

Los sujetos no podían participar en el protocolo o continuar con su participación si consumían drogas, píldora del día siguiente o algún tipo de anticonceptivo hormonal; si presentaban embarazo en el transcurso del protocolo, tenían niveles de glucosa elevados ( $>120$  mg/dl), o si se detectaba mediante el trazo electrocardiográfico alguna alteración cardíaca, tampoco fueron incluidos si tenían síncope o caída de la presión arterial durante la maniobra de incorporación ortostática.

## 2.2. Protocolo

Para iniciar el protocolo se midió a cada uno de los participantes estatura y peso en una báscula con altímetro y glucosa en sangre capilar con un glucómetro portátil Accu – Check® marca Roche por medio de tiras reactivas. Para la medición de glucosa se solicitó ayuno de 8 hrs previas a la toma de la muestra y se utilizaron los siguientes productos:

1. Glucómetro portátil Accu – Check® marca Roche
2. Tiras reactivas para glucosa capilar Accu – Check® marca Roche
3. Lancetas Accu – Check® Softclic marca Roche
4. Porta lancetas Accu – Check® Softclic marca Roche
5. Soluciones de control, bajo y alto
6. Algodón
7. Alcohol
8. Guantes de latex

Antes de realizar la medición de glucemia capilar se verificó que el glucómetro a utilizar estuviera dentro del intervalo permitido reportado por el fabricante. Para esto se utilizaron las soluciones de control bajo y alto, y se realizó el procedimiento de acuerdo al manual de usuario del equipo. El equipo estuvo dentro de los parámetros recomendados por el fabricante, en el límite bajo 38-68 mg/dl y en el límite alto 146-197 mg/dl.

Una vez que se preparó todo el equipo y material necesario para la toma de glucosa se explicó el procedimiento al paciente. Se indicó primeramente se lavara y secara las manos, posteriormente se pidió se sentara y seleccionara un dedo de su preferencia para la punción. Se limpió la zona de punción con una torunda impregnada de alcohol y se realizó un leve masaje para estimular el riego sanguíneo; después, se realizó la punción en la zona lateral del pulpejo del dedo y se apretó suavemente hasta que salió la gota de sangre, misma que fue vertida en la lanceta colocada previamente al glucómetro y se realizó el registro de la medición. Todo el procedimiento fue realizado con guantes de látex y material totalmente nuevo. El material de un solo uso utilizado fue desechado de acuerdo a los protocolos de recolección de RPBI.

Una vez tomados los datos del cuestionario y glucosa se indicaba al paciente que recibiría mediante correo electrónico la confirmación de su participación en el protocolo ya que previo a la misma deberíamos revisar caso por caso si cumplían con los criterios de inclusión. Una vez que se determinó los sujetos que participarían en el protocolo se agendaron las citas para el primer registro cardiaco.

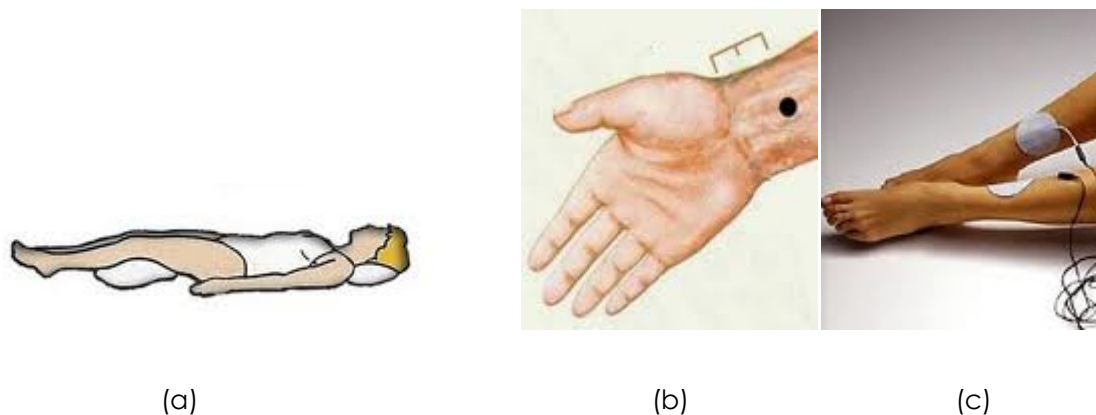
Para la realización de los registros cardiacos se utilizó:

1. Electrocardiógrafo EK10 marca Buidick
2. Monitor de presión arterial no invasiva Finapres
3. Sistema de adquisición de datos MP100 Biopac Systems
4. Software de adquisición de datos Acqknowledge 3.9.0. bajo la plataforma Windows Vista Home Premium
5. Laptop Dell XPS, procesador IntelCore 2 DUO a 2.00 GHz
6. Cheslón
7. Plataforma inclinada a 70° con soportes laterales para brazos
8. Electrodo desechables Ag - AgCl
9. Alcohol
10. Algodón
11. Salivette®

Los equipos y sistemas se instalaron en una habitación libre de ruido extremo a una temperatura aproximada de 22 °C. Previo a los registros, los equipos fueron probados en funcionamiento y calibrados para su utilización correcta. Para la calibración del electrocardiógrafo se utilizó una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, misma que fue utilizada durante todos los registros; la ganancia se calibró a 1 mV. El monitor de presión arterial fue calibrado a 1 mV x 1 mmHg a 1000 Hz.

A la llegada del paciente se le pidió se recostara en posición decúbito supino para la preparación del mismo. Se limpió con un algodón impregnado con alcohol la zona de

registro en los 4 puntos (tercio distal del antebrazo derecho e izquierdo en su cara anterior y 5 cm arriba de los tobillos derecho e izquierdo en su cara anterior) para eliminar la grasa y polvo, disminuir la impedancia de la piel y obtener una mejor señal a ruido. Posteriormente a la limpieza se colocaron los 4 electrodos de Ag – AgCl; este procedimiento se puede observar en la figura 2.1.



**Figura 2.1:** Preparación del paciente para el registro cardiaco. (a) Posición del paciente para la colocación de los electrodos de registro. (b) Posición de los electrodos de registro extremidades superiores. (c) Posición de los electrodos de registro extremidades inferiores.

También se colocaron dos transductores en los dedos medio e índice de la mano izquierda para el registro de la presión arterial. Se acomodó el brazo encima de un cojín colocado en las piernas del paciente para que estuviera más cómodo. Se le indicó al paciente la posición en que se realizarían el registro, posición *semi fowler* a  $45^\circ$ , y se colocaron cojines debajo de su espalda y piernas para que estuviera más cómodo. La altura del brazo izquierdo se ajustó de tal forma que quedara justo a la altura del corazón para la toma de presión arterial.

Se pidió al paciente que se mantuviera relajado con respiración espontánea, mantuviera su espalda recargada y la cabeza recta como lo muestra la figura 2.2.



**Figura 2.2:** Posición del paciente para la realización del registro cardiaco. Posición de *fowler*, la inclinación de la cabecera fue de  $45^\circ$ .

Una vez que el paciente estaba listo se tomaba un primer registro de 5 min, con el cual el paciente se relajaba y se podía detectar cualquier perturbación en la señal como ruido por los cables o desconexión de los electrodos. También se le indicaba que no se moviera para evitar ruido por actividad muscular. Posterior a esto se realizaba el registro de la

derivación DII del electrocardiograma (ECG) y la presión arterial no invasiva (PANI) durante 10 min en reposo.

Cuando finalizaba el registro en reposo se desconectaban los cables de paciente y se solicitaba levantarse para pasar a la plataforma de inclinación; en donde fue colocado con la espalda recargada en el respaldo, las piernas juntas, los brazos en los descansabrazos a la altura del corazón y procurando que estuviera lo más relajado y cómodo posible. Esta posición puede verse en la figura 2.3.



**Figura 2.3:** Cambio de posición del paciente en la plataforma inclinada a 70° durante la maniobra de cambio de posición ortostática

Se procedió a realizar los registros de ECG y PANI. En la maniobra de cambio de posición previo al inicio de la misma se esperaba 5 min a que se estabilizaran los signos vitales del paciente y posteriormente se realizaba el registro de 10 min. Siempre se estuvo prestando atención al paciente para evitar cualquier accidente y terminar el protocolo si refería algún malestar.

Cuando se terminaba el tiempo del registro, se procedía a retirar los cables y electrodos y se solicitaba al paciente que proporcionara una muestra de saliva para medición de hormonas. En esta se medía cortisol en los hombres y cortisol, estradiol y progesterona en las mujeres. La toma de la muestra consistía en proporcionarles un algodón en forma de tubo para que lo introdujeran a su boca durante 2 min, el tiempo en el que el algodón tardaba en empaparse de saliva. El algodón era recolectado mediante un *salivette*, Figura 2.4, que era marcado y refrigerado para evitar que la saliva se descompusiera.





**Figura 2.4:** Toma de muestra de saliva para la medición de hormonas por técnica de ELISA

Al término del procedimiento, en el primer registro se entregó a cada participante un termómetro de mercurio indicándoles que se midieran diariamente la temperatura oral durante un mes completo por las mañanas antes de levantarse.

Los registros se llevaron a cabo durante 4 semanas consecutivas en las cuales se citaba al paciente con una separación entre registro de 8 días para las hombres, para lograr un total de 4 registros por cada uno y para las mujeres dependía de la fase del ciclo menstrual en la que se encontraran, se citaban para realizar un registro en cada fase del ciclo menstrual de acuerdo a su FUM, logrando 4 registros por cada una correspondientes a un registro por cada fase. Los registros siempre se realizaban a la misma hora en el que fue realizado en primer registro y todos éstos ocurrieron entre las 9:00 a.m. y las 11:00 a.m.

Para ambos grupos se eligió aleatoriamente empezar el protocolo con el registro en reposo o en la maniobra de inclinación para evitar introducir un sesgo en los datos debido a que el paciente podría acostumbrarse a la maniobra.

La división de las fases del ciclo menstrual se realizó de acuerdo a la clasificación reportada en tratados de fisiología humana respecto al control neuroendócrino del ciclo menstrual y tomando como referencia la FUM. La tabla 2.1 muestra un resumen de esta clasificación.

**Tabla 2.1:** Clasificación de las fases del ciclo menstrual de acuerdo al control neuroendócrino del ciclo menstrual.

Día del ciclo menstrual	Fase del ciclo menstrual
1 - 5	Menstrual
6 - 11	Folicular
12 - 16	Ovulatoria
17 - 30	Lútea

Se obtuvieron 157 registros electrocardiográficos entre los dos grupos, la distribución de los registros se muestra en las tablas 2.2 para las mujeres y 2.3 para los hombres.

**Tabla 2.2:** Total de registros obtenidos por grupo de 13 mujeres de acuerdo a la fase del ciclo menstrual y la posición en que fueron adquiridos.

Etapa de registro	Posición	No. de registros obtenidos
FM	REP	10
FM	MIO	10
FF	REP	9
FF	MIO	9
FO	REP	10
FO	MIO	11
FL	REP	10
FL	MIO	10
TOTAL		79

REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática, FM = Fase menstrual, FF=Fase Folicular, FO=Fase Ovulatoria y FL= Fase Lútea.

**Tabla 2.3:** Total de registros obtenidos por el grupo de 12 hombres de acuerdo a la etapa de registro y la posición en que fueron adquiridos.

Etapa de registro	Posición	No. de registros obtenidos
I	REP	10
I	MIO	10
II	REP	10
II	MIO	10
III	REP	10
III	MIO	10
IV	REP	9
IV	MIO	9
TOTAL		78

REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática, I = Primer semana de registro, II = Segunda semana de registro, III = Tercera semana de registro, IV = Cuarta semana de registro. Las etapas de registro fueron seleccionadas aleatoriamente para conformar los grupos de estudio.

## 2.3. Procesamiento de datos

Las únicas señales que se procesaron para esta tesis fueron las señales de ECG dado que no se pudieron obtener todos los registros de presión arterial, por lo tanto en esta sección se habla únicamente de la metodología que se aplicó en el procesamiento de la señal de ECG.

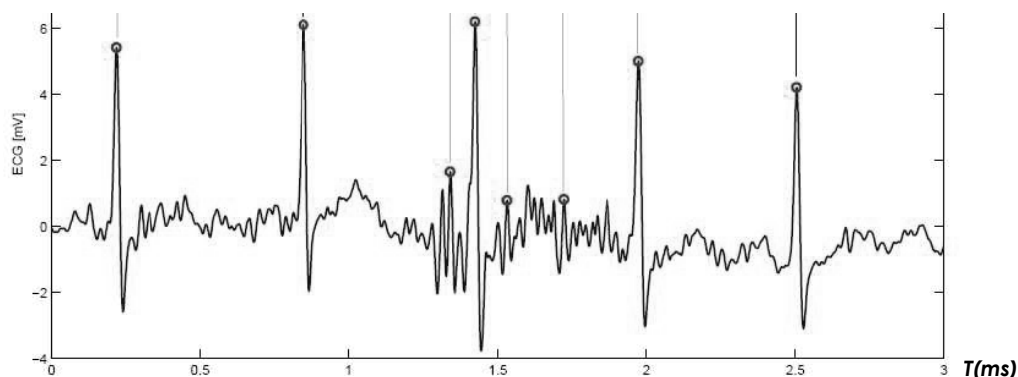
El procesamiento de las señales fue realizado fuera de línea con rutinas desarrolladas en MatLab previamente validadas.

### 2.3.1. Detección de onda R y pre – procesamiento

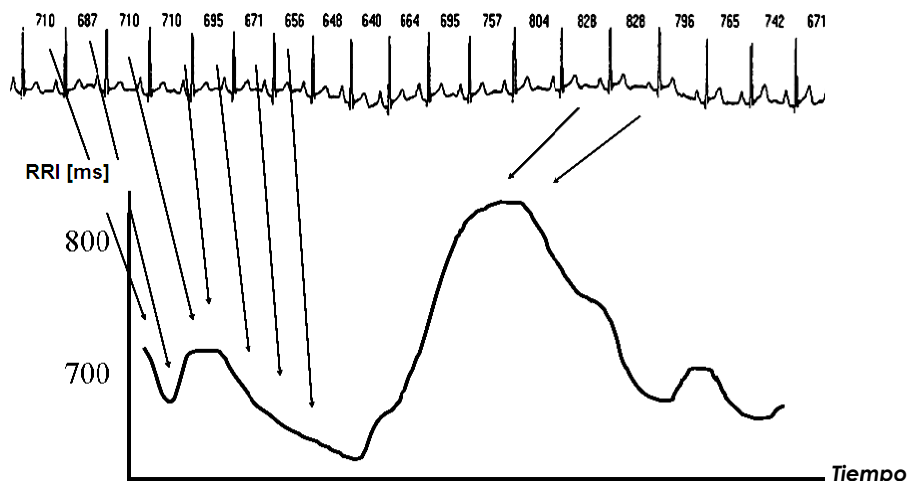
Todos los archivos fueron convertidos en archivos de texto para su procesamiento en MatLab. Previo a la conversión fueron revisados para detectar señales con artefactos y/o algún problema cardíaco que no se hubiera detectado durante el registro. Las señales que presentaban problemas cardíacos, como latidos ectópicos, fueron descartadas del estudio y no se tomaron en cuenta para la conformación de los grupos de estudio.

Primeramente se aplicó un filtro pasa bajas con frecuencia de corte de 50 Hz para eliminar el ruido por interferencia de la línea eléctrica. Se utilizó un algoritmo de detección de picos por umbral de tiempo y amplitud. Una vez que se obtenían las localidades de la onda R se revisaron punto por punto en conjunto con las gráficas de las señales para validar la detección. Las detecciones erróneas o pérdidas fueron corregidas mediante comparación del registro original y la serie de tiempo.

La detección de los picos se muestra en la figura 2.5., de esta forma se obtuvieron las series de tiempo, un ejemplo de esto se muestra en la figura 2.6. Cabe mencionar que todas las series de tiempo constaban únicamente de 600 latidos para eliminar la variación por el tamaño del registro.



**Figura 2.5:** *Detección de los intervalos NN por el algoritmo utilizado, las detecciones erróneas fueron eliminadas.*



**Figura 2.6:** *Serie de tiempo, cardiograma obtenido después del procesamiento, muestra los intervalos correspondientes a los puntos graficados.*

### 2.3.2. Análisis en el dominio del tiempo

Se calcularon los índices en el dominio del tiempo considerando las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología [16]. Los índices obtenidos fueron FC, SDNN, RMSSD y PNN50.

### 2.3.3. Análisis en el dominio de la frecuencia

El cálculo de los índices en la frecuencia se realizó mediante la estimación de la densidad de potencia espectral (PSD) para la serie de intervalos RR. La serie de intervalos RR sucesivos fue interpolada para obtener una serie equidistante antes de la estimación de la PSD.

Se utilizó la técnica de spline cúbico para la interpolación, para la estimación de la PSD se utilizó el periodograma de Welch, un método basado en la transformada rápida de Fourier (FFT).

Se calcularon los índices HF, LF, PT, HF/LF, HFun, LFun mostrados en la tabla 2.5. Para obtener los índices en la frecuencia se utilizó el programa VARMI desarrollado por el Laboratorio de Fisiología Humana de la UAM-I; este programa ha sido validado previamente.

Las bandas de frecuencia obtenidas de los registros de VFC de corto tiempo fueron la de baja frecuencia (LF, 0.04 – 0.15 Hz), y alta frecuencia (HF, 0.15 – 0.4 Hz). Las medidas en el

dominio de la frecuencia se extrajeron de la PDS estimada para cada banda de frecuencia incluyendo potencias absolutas y relativas de las bandas VLF, LF y HF, LF y HF en unidades normalizadas, la relación de potencias LF/HF y las frecuencias pico para cada banda también fueron obtenidas.

#### 2.3.4. Técnicas no lineales

En este trabajo utilizamos el análisis de fluctuaciones sin tendencia, DFA por sus siglas en inglés para evaluar las propiedades de escalamiento de la VFC.

Para el cálculo de los índices se realizó una rutina en MatLab tomando en consideración el principio de DFA descrito matemáticamente de acuerdo al método descrito en el capítulo 1.

Adicional al índice  $\alpha_1$  también se calcularon los índices  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ . Tomando en consideración que una serie de tiempo puede ser descompuesta en dos sub-series: una serie de magnitud y una serie de signo, se pueden analizar separadamente las propiedades de escala de dichas series. El método matemático está descrito en el capítulo 1.

### 2.5. Análisis estadístico

Para determinar las diferencias entre los grupos de estudio se utilizó el paquete estadístico NCSS 2001. Se realizó un análisis de varianza para muestras repetidas de tres factores, considerando los siguientes supuestos.

1. Muestras independientes
2. Normalidad (Kolmogorov)
3. Igualdad de varianzas (Barlett)

La división de los grupos se realizó de la siguiente manera.

Teniendo como factores intra grupo la posición y la etapa de registro y como factor entre grupo al sexo. De este análisis derivaron los grupos como lo muestra la tabla 3.9.

**Tabla 2.6:** *Tamaño de los grupos de estudio en el análisis de varianza*

Etapas		Sexo		Posición	
E I	40	H	78	REP	79
E II	38				
E III	41	M	79	MIO	78
E IV	38				

E I = Etapa 1 de registro, E II = Etapa 2 de registro, E III = Etapa 3 de registro, E IV = Etapa 4 de registro, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. H = Hombres, M = Mujeres

El nivel de significancia estadística utilizado para todas las pruebas fue  $\alpha=0.05$ , para determinar la variación entre grupos se utilizó la prueba a posteriori de Tukey – Kramer.



# Capítulo 3

## Resultados





### 3.1. Características de la población

Se estudiaron a un total de 25 sujetos sanos, estudiantes universitarios bajo las mismas condiciones de actividad física, ninguno reportó hacer ejercicio intenso. Se dividieron en dos grupos, mujeres (M, n=13, 52%) y hombres (H, n=12, 48%).

No se encontraron diferencias significativas en la edad para los grupos de estudio, Tabla 3.1 (M =  $22.5 \pm 2.58$  años, H =  $22.83 \pm 2.59$  años). Todos los sujetos fueron clasificados de acuerdo a su índice de masa corporal, con referencia a lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (2013), con peso normal ( $18.5 - 24.9$  kg/m<sup>2</sup>). En el grupo H se observó una ligera tendencia a mostrar sobrepeso ( $25.0 - 29.9$  kg/m<sup>2</sup>); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este parámetro en ambos grupos de estudio.

Todos los sujetos de estudio obtuvieron valores normales de glucosa basal, siendo ligeramente menor en el grupo H ( $91.00 \pm 6.24$  mg/dl) respecto al grupo M ( $92.80 \pm 6.96$  mg/dl). No obstante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este parámetro en ambos grupos.

**Tabla 3.1:** Características de la población estudiada, índices antropométricos, edad y medición de glucosa para los grupos H (n=12) y M (n=13)

Sexo	Edad (años)	Peso(kg)	Estatura(m)	IMC(kg/m <sup>2</sup> )	Glucosa(mg/dl)
H	$22.83 \pm 2.59$	$76.38 \pm 11.76$ ‡	$1.74 \pm 0.06$ ‡	$25.18 \pm 2.51$	$91.00 \pm 6.24$
M	$22.5 \pm 2.58$	$62.7 \pm 11.1$ ‡	$1.61 \pm 0.07$ ‡	$23.64 \pm 3.49$	$92.80 \pm 6.96$

‡ Diferencias significativas a  $\alpha=0.05$ .

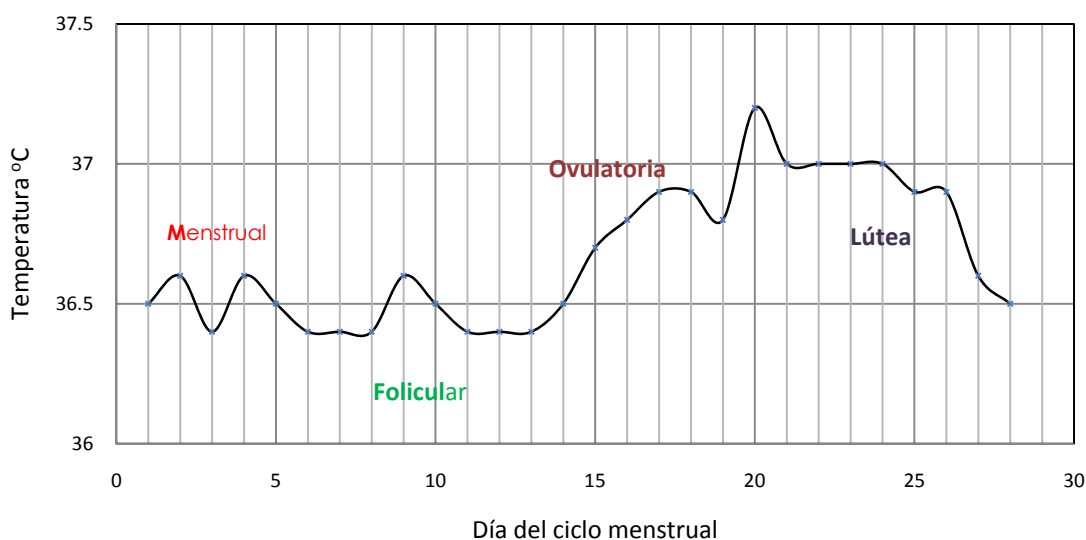
H = Hombres, M = Mujeres.

IMC = Índice de masa corporal

Respecto al peso y estatura se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), pero se consideró que estos parámetros no afectarían los resultados en los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca dado que en el IMC no se encontraron diferencias.

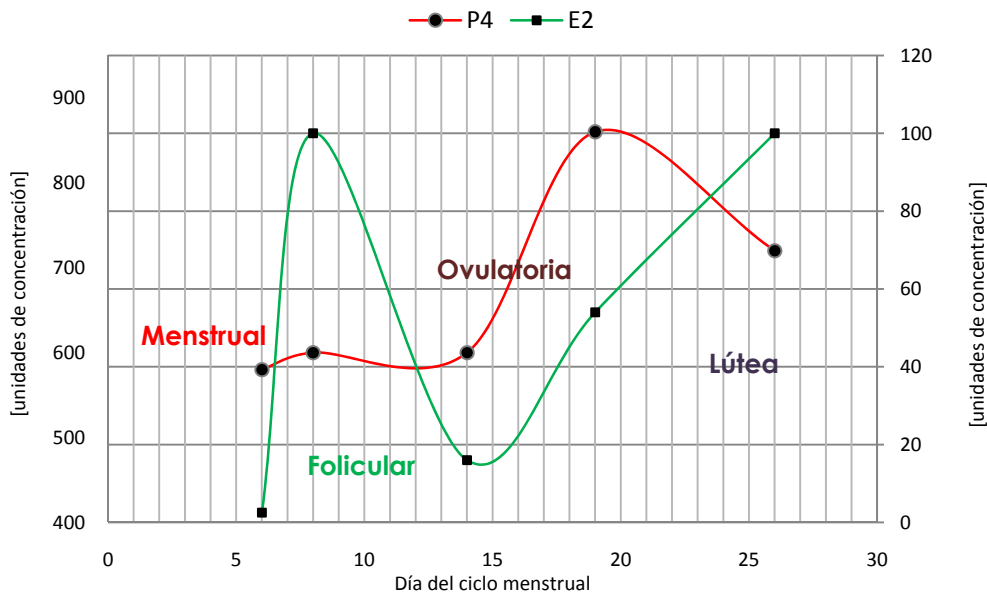
### 3.2. Caso típico

La figura 3.1 muestra la gráfica de temperatura corporal basal (TCB) oral para una paciente del grupo M (edad = 28 años, IMC = 25 kg/m<sup>2</sup>, nuligesta, ciclos menstruales regulares), la temperatura oral fue registrada en estado basal todas las mañanas durante un ciclo menstrual. Se observó que la temperatura empezó a aumentar alrededor del día 14 del ciclo menstrual (fase ovulatoria) presentándose el pico máximo (incremento de 0.5 °C, T = 37.5 °C) alrededor del día 20 (fase lútea) en donde comienza a disminuir tal como se esperaba para este tipo de paciente y coincide con lo reportado en la literatura [13].



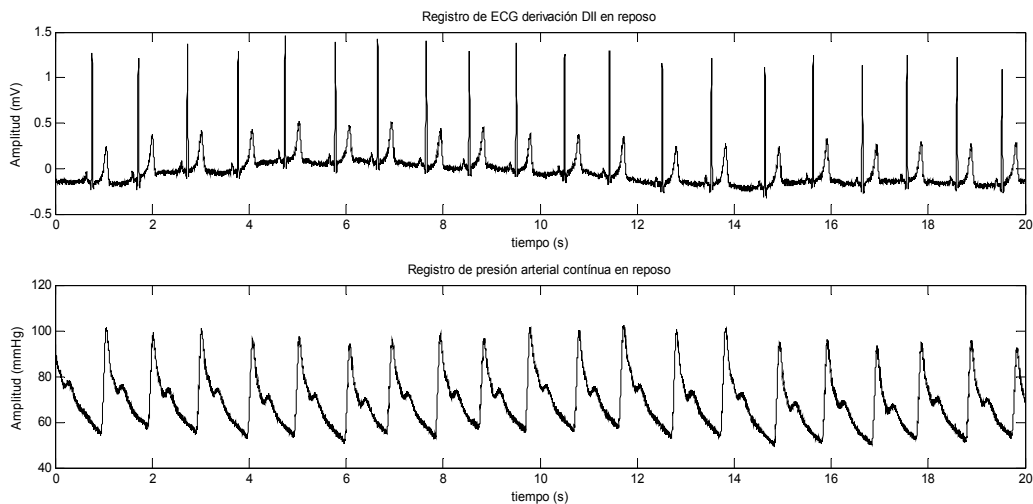
**Figura 3.1:** Registro diario de temperatura corporal basal durante un ciclo menstrual

El aumento en la TCB coincide con el aumento hormonal [13], de acuerdo a las fases del ciclo menstrual que se muestra en la Figura 3.2. En la fase pre – ovulatoria hay un nivel más alto de estradiol respecto a los niveles de progesterona, mismos que se invierten en la fase pos – ovulatoria, mostrando un aumento en los niveles de progesterona en esta etapa, que comienzan a disminuir alrededor del día 20 del ciclo menstrual de acuerdo con la condición fisiológica de la paciente, (no embarazo). Estos resultados también son coincidentes con lo reportado en la literatura. Sin embargo, no podemos reportar valores de concentración hormonal dado que la prueba fue fallida, únicamente se pone la tendencia presentada que es coincidente con lo reportado en la literatura y para fines ilustrativos.



**Figura 3.2:** Tendencia durante un ciclo menstrual de las hormonas progesterona (P4) y estradiol (E2) en saliva de una paciente.

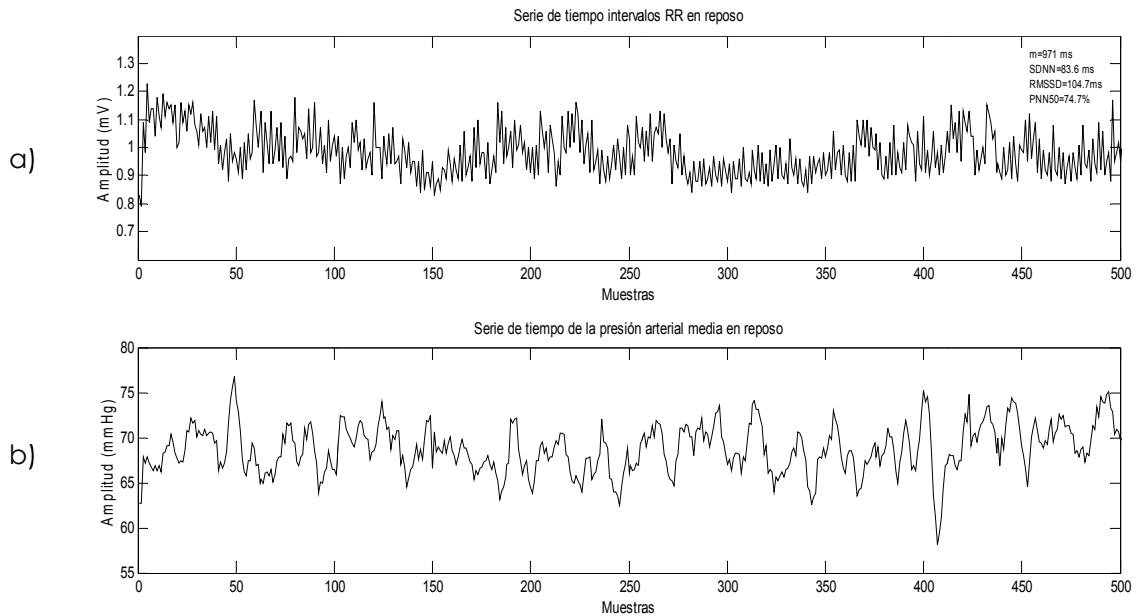
En la figura 3.3 se muestra el registro típico de la derivación DII del ECG y presión arterial continua en reposo, para la misma paciente, tomados durante la fase lútea (día 19 del ciclo menstrual).



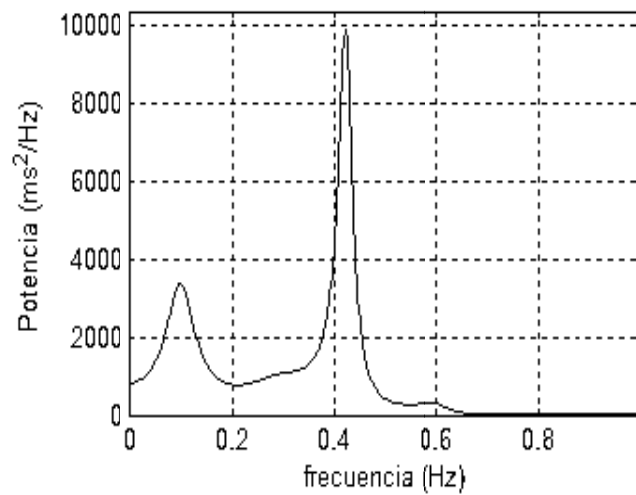
**Figura 3.3:** Registro de la actividad cardiaca en reposo, derivación DII del ECG y presión arterial continua tomados en posición semifowler a 45° durante la fase lútea del ciclo menstrual. FC promedio = 60 lat/min, PAS promedio = 100 mmHg, PAD promedio = 60 mmHg

Las series de tiempo que se obtuvieron para estos registros se muestran en las figuras 3.4 y 3.5 se muestra la densidad de potencia espectral para los intervalos RR. En este ejemplo

correspondiente a la fase lútea se observa claramente que el valor de alta frecuencia (HF =  $1 \times 10^4 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ , LF =  $3.7 \times 10^3 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ ) es predominante.



**Figura 3.4:** Series de tiempo. a) Intervalos RR,  $m = 971 \text{ ms}$ ,  $SDNN = 836 \text{ ms}$ ,  $RMSSD = 104.7 \text{ ms}$ ,  $PNN50 = 74.7 \%$  b) Presión arterial media.



**Figura 3.5:** Densidad de potencia espectral de los intervalos RR, en el ejemplo correspondiente a la fase lútea HF es más notorio que LH (HF =  $1 \times 10^4 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ , LF =  $3.7 \times 10^3 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ ).

### 3.3. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, análisis en el tiempo

Los resultados obtenidos del análisis de la VFC se muestran en la tabla 3.2 para el grupo M y en la tabla 3.3 para el grupo H. Éstas muestran los datos organizados por etapas de registro y con respecto a la posición, en reposo (REP) y maniobra de incorporación ortostática (MIO).

**Tabla 3.2:** Índices de la VFC obtenidos del análisis en el tiempo para el grupo de mujeres, M (n=13)

Parámetro	FM		FF		FO		FL	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
FC <sup>Y*</sup> m (lat/min)	73.1 ± 10.0	84.3 ± 10.6	75.5 ± 7.0	85.9 ± 7.3	73.022 ± 8.9	84.6 ± 13.4	69.4 ± 10.1	79.5 ± 12.4
SDNN (ms)	60.8 ± 20.8	54.6 ± 17.0	55.9 ± 15.8	52.8 ± 18.1	58.47 ± 13.9	57.4 ± 17.9	62.3 ± 26.9	59.8 ± 21.8
RMSSD <sup>Y</sup> (ms)	48.91 ± 28.8	26.6 ± 14.5	42.4 ± 8.1	25.1 ± 8.6	42.19 ± 12.2	25.4 ± 10.9	58.1 ± 28.7	35.1 ± 17.8
PNN50 <sup>Y</sup> (%)	31.79 ± 22.1	9.5 ± 13.7	24.3 ± 10.3	7.0 ± 6.9	23.71 ± 15.1	8.4 ± 8.5	37.0 ± 25.4	15.0 ± 18.1

FM = Fase menstrual, FF = Fase folicular, FO = Fase ovulatoria, FL = Fase lútea, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. <sup>Y</sup> = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición ( $\alpha = 0.05$ ), independientemente de la fase del ciclo menstrual. \* = Diferencias estadísticamente significativas ( $\alpha = 0.05$ ) respecto al sexo (M, H) independientemente de la etapa de registro.

**Tabla 3.3:** Índices de la VFC obtenidos del análisis en el tiempo para el grupo de hombres, H (n=12)

Parámetro	E I		E II		E III		E IV	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
FC <sup>Y*</sup> m (lat/min)	66.4 ± 6.8	75.4 ± 9.8	68.3 ± 6.4	76.6 ± 8.7	69.2 ± 9.6	78.5 ± 11.7	71.4 ± 7.0	78.5 ± 10.7
SDNN (ms)	56.6 ± 16.2	60.2 ± 14.3	56.7 ± 13.8	64.2 ± 9.9	60.3 ± 21.0	64.1 ± 12.2	60.8 ± 17.1	63.6 ± 12.8
RMSSD <sup>Y</sup> (ms)	44.6 ± 18.8	32.2 ± 15.8	42.8 ± 12.0	34.5 ± 6.7	41.9 ± 20.1	32.5 ± 13.6	42.6 ± 22.2	35.9 ± 17.4
PNN50 <sup>Y</sup> (%)	26.3 ± 18.9	12.3 ± 13.7	23.4 ± 12.2	12.4 ± 5.1	21.7 ± 17.8	12.0 ± 10.7	20.2 ± 17.1	14.1 ± 13.9

E I = Etapa 1 de registro, E II = Etapa 2 de registro, E III = Etapa 3 de registro, E IV = Etapa 4 de registro, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. <sup>Y</sup> = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición ( $\alpha = 0.05$ ), independientemente de la etapa de registro. \* = Diferencias estadísticamente significativas ( $\alpha = 0.05$ ) respecto al sexo (M, H) independientemente de la etapa de registro.

#### 3.3.1. Frecuencia cardiaca media

En el grupo M se observó que la FC media tuvo una disminución en la fase lútea respecto a las otras fases tanto en reposo como en la maniobra de cambio de posición. El valor más alto de la FC media se presentó en la fase folicular. Sin embargo, este parámetro no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a las fases del ciclo menstrual. Hubo un aumento significativo en la frecuencia cardiaca respecto al cambio de posición, presentándose valores más bajos en reposo independientemente de las fases del ciclo menstrual, tal como se esperaba para este parámetro.

En el grupo H se observó un incremento de la FC media en reposo en la etapa E IV. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las etapas de registro. En la maniobra de cambio de posición hubo un aumento significativo de la FC media respecto a la posición de reposo.

En el grupo de mujeres, M, la frecuencia cardíaca media es mayor que en el grupo de hombres en casi todas las fases, excepto para la fase lútea en donde la FC es mayor en los hombres. Este parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (Tabla 3.10), independientemente de la fase del ciclo menstrual y la posición.

### **3.3.2. SDNN**

En el grupo M SDNN presenta una disminución en la posición ortostática siendo el valor más alto en la fase folicular, tanto en reposo como en la maniobra de incorporación ortostática. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este parámetro por la fase del ciclo menstrual ni respecto a la maniobra de cambio de posición. Por otra parte, en el grupo de hombres, la tendencia presentada fue inversa a las mujeres, es decir, presentaron valores más altos del índice en la posición de reposo y como se esperaba no hubo una tendencia observable respecto a las etapas de registro. Este parámetro no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (Tabla 3.11).

### **3.3.3. RMSSD**

En el grupo de mujeres el valor de RMSSD es más alto en reposo y disminuye en la maniobra de cambio de posición. Presenta los valores más altos en la fase lútea. En el grupo de hombres se observa la misma tendencia, valores más altos en reposo respecto a la maniobra de cambio de posición, sin embargo los hombres durante la maniobra presentan un valor más alto que las mujeres en esta misma posición.

Este parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición para ambos grupos.

### **3.3.4. PNN50**

Para este parámetro se observó que hay una disminución en la maniobra de cambio de posición en las mujeres, mostrando su valor más alto en la fase lútea. En los hombres se observa la misma tendencia. Sin embargo, muestra valores más bajos en reposo respecto a los presentados por las mujeres en la misma posición y más altos en la maniobra de cambio de posición.

Este parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición en ambos grupos independientemente de la etapa de registro.

### **3.4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, análisis en la frecuencia**

Se calcularon los índices en la frecuencia para ambos grupos, estos índices están mostrados en las tablas 3.4 y 3.5 para el grupo de mujeres y para el grupo de hombres respectivamente.

#### **3.4.1. LF**

Para el índice LF ( $ms^2$ ), en el grupo de mujeres hubo un aumento del índice respecto a la maniobra de cambio de posición en las fases: menstrual y folicular. Sin embargo, para las fases ovulatoria y lútea esta tendencia cambia, siendo más alto el valor en reposo. En el grupo de hombres el índice aumento en la maniobra de cambio de posición.

Este parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (Tabla 3.12) al igual que el parámetro en unidades normalizadas, LF (un), el cuál también mostró diferencias significativas respecto a la posición y la fase del ciclo menstrual mismas que están representadas en la figura 3.4 (a).

#### **3.4.2. HF**

HF ( $ms^2$ ) disminuye tanto en el grupo de mujeres como en el grupo de hombres en la maniobra de cambio de posición. En el grupo de mujeres el valor más alto se mostró en la fase lútea. Este índice mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la posición, al igual que el parámetro en unidades normalizadas, HF (un), el cual también mostró diferencias significativas respecto al sexo (Tabla 3.13) y a la fase del ciclo menstrual representadas en la figura 3.5 (b).

#### **3.4.3. PT**

En las mujeres la potencia total disminuye con la maniobra de cambio de posición, excepto en la fase ovulatoria en donde se observó un aumento de este valor. En los hombres aumenta con la maniobra de cambio de posición.

Este parámetro no mostró diferencias estadísticamente significativas en los grupos de estudio.

#### **3.4.4. LF/HF**

Este parámetro mostró un aumento por el cambio de posición en ambos grupos de estudio, mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición y por la fase del ciclo menstrual de la fase ovulatoria a la fase lútea representadas en la figura 3.5.

**Tabla 3.4:** Índices espectrales de la VFC obtenidos del análisis en la frecuencia para el grupo de mujeres, M (n=13)

Parámetro	FM		FF		FO		FL	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
LF* (ms <sup>2</sup> )	1026.9 ± 629.5	1134.8 ± 574.9	1265.1 ± 1073.8	1270.3 ± 1447.4	1388.7 ± 861.9	1247.5 ± 746.6	1335.4 ± 1719.0	1107.7 ± 1129.3
HF <sup>Y</sup> (ms <sup>2</sup> )	1067.4 ± 1103.1	302.8 ± 242.9	560.8 ± 342.2	271.8 ± 169.7	633.7 ± 458.9	271.0 ± 187.1	1122.1 ± 802.4	514.1 ± 415.3
LF <sup>Y</sup> *§ (un)	54 ± 19	89 ± 9	64 ± 18	76 ± 15	68 ± 17	80 ± 13	51 ± 19	68 ± 16
HF <sup>Y</sup> *§ (un)	46 ± 19	21 ± 9	36 ± 18	24 ± 15	32 ± 17	20 ± 13	49 ± 19	32 ± 16
PT (ms <sup>2</sup> )	3717.5 ± 2468.9	3133.4 ± 1893.9	3078.8 ± 1991.4	2995.0 ± 2386.6	3340.8 ± 1571.3	3428.9 ± 1703.2	3915.0 ± 3753.3	3822.1 ± 3172.8
LF/HF§ <sup>Y</sup>	1.7 ± 1.2	5.0 ± 2.9	2.6 ± 2.0	5.6 ± 5.5	3.1767 ± 3.6	6.4 ± 4.9	1.7 ± 2.2	2.9 ± 2.0

FM = Fase menstrual, FF = Fase folicular, FO = Fase ovulatoria, FL = Fase lútea, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. <sup>Y</sup> = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición (p < 0.05) \* = Diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05) respecto al sexo (M, H) § = Diferencias estadísticamente significativas respecto a la fase del ciclo menstrual (p < 0.05)

**Tabla 3.5:** Índices espectrales de la VFC obtenidos del análisis en la frecuencia para el grupo de hombres, H (n=12).

Parámetro	E I		E II		E III		E IV	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
LF* (ms <sup>2</sup> )	1056.4 ± 883.0	1489.4 ± 898.0	1240.5 ± 640.0	1914.0 ± 858.1	1676.4 ± 1594.7	2107.3 ± 931.7	1489.1 ± 1548.1	2101.8 ± 961.5
HF <sup>Y</sup> (ms <sup>2</sup> )	815.8 ± 725.0	534.1 ± 629.8	641.6 ± 376.9	399.1 ± 161.5	720.0 ± 784.4	459 ± 443.3	789.2 ± 919.2	593.1 ± 644.3
LF <sup>Y</sup> *§ (un)	62 ± 15	79 ± 10	63 ± 13	82 ± 6	70 ± 14	84 ± 6	65 ± 13	79 ± 13
HF <sup>Y</sup> *§ (un)	38 ± 15	21 ± 10	37 ± 13	18 ± 6	30 ± 14	16 ± 6	35 ± 21	21 ± 13
PT (ms <sup>2</sup> )	3170.9 ± 1935.2	3666.1 ± 1890.7	3152.5 ± 1601.4	4013.0 ± 1299.2	3777.2 ± 2928.7	4119.3 ± 1418.5	3782.7 ± 2617.7	4086.0 ± 1710.5
LF/HF§ <sup>Y</sup>	1.6 ± 0.7	4.2 ± 2.1	2.3 ± 1.6	5.1 ± 1.9	3.2 ± 2.0	6.3 ± 2.7	2.8 ± 1.8	5.7 ± 3.5

E I = Etapa 1 de registro, E II = Etapa 2 de registro, E III = Etapa 3 de registro, E IV = Etapa 4 de registro, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. <sup>Y</sup> = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición (p < 0.05) \* = Diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05) respecto al sexo (M, H) § = Diferencias estadísticamente significativas respecto a la etapa de registro (p < 0.05)



### 3.5. Variabilidad de la frecuencia cardiaca, índices no lineales

Las tablas 3.6 y 3.7 muestran los resultados para los índices no lineales para el grupo de mujeres y el grupo de hombres respectivamente.

**Tabla 3.6:** Índices de la VFC obtenidos del análisis no lineal para el grupo de mujeres, M (n=13)

Parámetro	FM		FF		FO		FL	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
$\alpha_1^{\gamma*}$	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.3
$\alpha_{1mgn}^{\gamma*}$	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1
$\alpha_{1sgn}^{\gamma*\xi}$	0.2 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.2

FM = Fase menstrual, FF = Fase folicular, FO = Fase ovulatoria, FL = Fase lútea, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática.  $\gamma$  = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición ( $p < 0.05$ ) \* = Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) respecto al sexo (M, H)  $\xi$  = Diferencias estadísticamente significativas respecto a la fase del ciclo menstrual ( $p < 0.05$ )

**Tabla 3.7:** Índices de la VFC obtenidos del análisis no lineal para el grupo de hombres, H (n=12)

Parámetro	E I		E II		E III		E IV	
	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO	REP	MIO
$\alpha_1^{\gamma*}$	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.2 ± 2.0	1.5 ± 0.1	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.3
$\alpha_{1mgn}^{\gamma*}$	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
$\alpha_{1sgn}^{\gamma*}$	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1

E I = Etapa 1 de registro, E II = Etapa 2 de registro, E III = Etapa 3 de registro, E IV = Etapa 4 de registro, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática.  $\gamma$  = Diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición ( $p < 0.05$ ) \* = Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) respecto al sexo (M, H)

#### 3.5.1. $\alpha_1$

El índice fractal  $\alpha_1$  muestra valores en reposo cercanos a uno y un aumento en la maniobra de cambio de posición con valores cercanos a 1.5, tanto en el grupo de mujeres como en el grupo de hombres, en el grupo de mujeres el valor más bajo ocurre en la fase lútea tanto en reposo como en la maniobra de cambio de posición. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las fases del ciclo menstrual.

Este índice mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al cambio de posición y al sexo (Tabla 3.14), independientemente de la etapa de registro.

### 3.5.2. $\alpha_{1mgn}$

En casi todas las etapas del ciclo menstrual en el grupo de mujeres muestra un valor cercano a 0.5 y un aumento respecto al cambio de posición a 0.6, a excepción de la fase folicular en donde permaneció sin cambio en 0.6. El valor más alto se presenta durante la maniobra en la fase ovulatoria. El valor del índice presentado por los hombres es de 0.6 en reposo y permanece sin cambio durante la maniobra de cambio de posición, únicamente en la etapa I de registro mostró un aumento de 0.6 a 0.7.

En este parámetro se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la posición y sexo (Tabla 3.15, figura 3.7) pero no respecto a las fases del ciclo menstrual.

### 3.5.3. $\alpha_{1sgn}$

En todas las etapas y para los dos grupos de estudio, hombres y mujeres este parámetro mostró un incremento en la maniobra de cambio de posición respecto a la posición de reposo. El valor más alto del parámetro en reposo fue presentado en la fase ovulatoria del ciclo menstrual en el grupo de mujeres.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las fases del ciclo menstrual de la fase menstrual a la ovulatoria y de la fase ovulatoria a la fase lútea representadas en la figura 3.6. Además también mostró diferencias respecto a la posición y el sexo (Tabla 3.16).

### 3.6. Análisis estadístico

A continuación en la tabla 3.8. se muestra un resumen de los índices derivados del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenidos en los dominios del tiempo, en el dominio de la frecuencia y técnicas no lineales.

**Tabla 3.8:** Índices de la VFC que mostraron diferencias estadísticamente significativas

Parámetro	Fase			Posición			Sexo		
	Diferencias	Valor p	P est	Diferencias	Valor p	P est	Diferencias	Valor p	P est
FC (lat/min)				X	1 <sup>-6</sup>	0.99	X	0.001	0.91
SDNN (ms)									
RMSSD (ms)				X	1 <sup>-6</sup>	0.99			
PNN50 (%)				X	1 <sup>-6</sup>	0.99			
LF(ms <sup>2</sup> )							X	0.018	0.66
HF(ms <sup>2</sup> )				X	1 <sup>-4</sup>	0.98			
LF(un)	X(O)	0.03	0.70	X	1 <sup>-6</sup>	0.99	X	0.015	0.69
HF(un)	X(O)	0.03	0.70	X	1 <sup>-6</sup>	0.99	X	0.015	0.69
PT (ms <sup>2</sup> )									
LF/HF	X(O)	0.04	0.66	X	1 <sup>-6</sup>	0.99			
$\alpha_1$				X	1 <sup>-6</sup>	0.99	X	0.014	0.7
$\alpha_{1mgn}$				X	0.02	0.67	X	0.018	0.72
$\alpha_{1sgn}$	X(O)	0.03	0.72	X	1 <sup>-6</sup>	0.99	X	0.049	0.5

X = diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) para las condiciones presentadas en el encabezado de la tabla (Fase, posición y sexo).

X (O) = diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) mostradas de la fase ovulatoria a la fase lútea.

P est = Potencia estadística de la prueba

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los índices SDNN y PT en ninguna de las etapas del protocolo.

Para realizar las pruebas estadísticas se realizó un análisis de varianza de dos vías para muestras repetidas, teniendo como factores intra grupo la posición y la etapa de registro y como factor entre grupo el sexo. De este análisis derivaron los grupos como lo muestra la tabla 3.9.

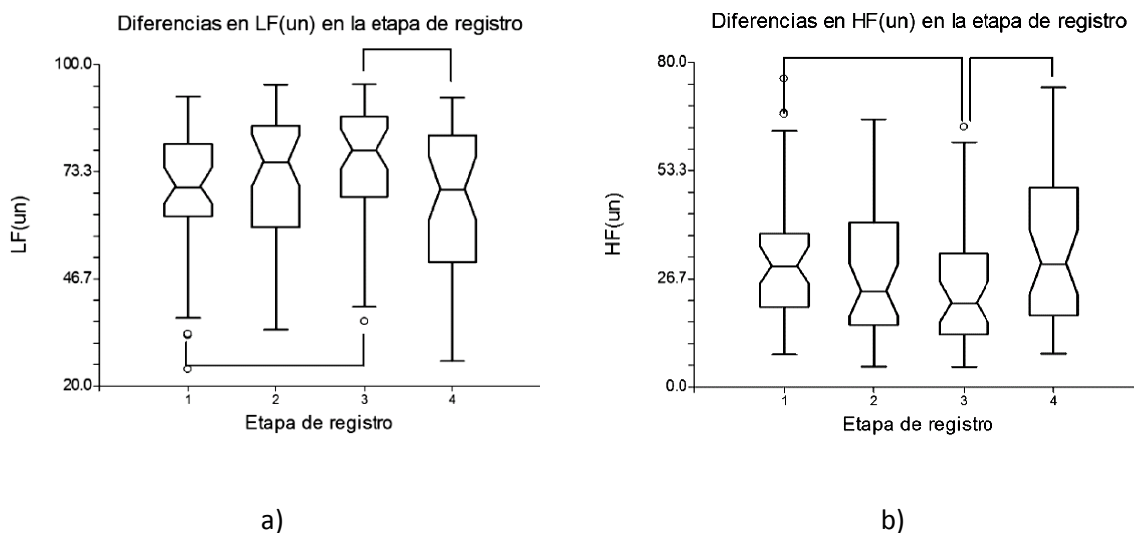
**Tabla 3.9:** Tamaño de los grupos de estudio en el análisis de varianza

Etapas	Sexo	Posición
EI	40	
EII	38	H 78
EIII	41	
EIV	38	M 79
		REP 79
		MIO 78

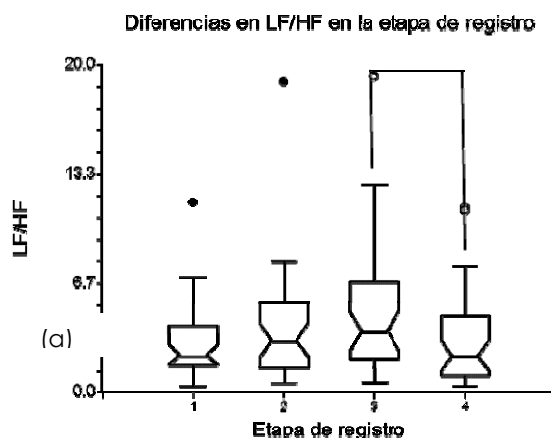
E I = Etapa 1 de registro, E II = Etapa 2 de registro, E III = Etapa 3 de registro, E IV = Etapa 4 de registro, REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. H = Hombres, M = Mujeres

### 3.3.1. Etapas

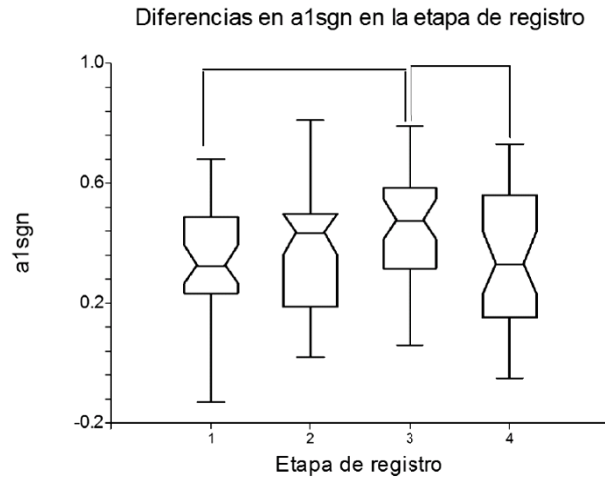
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices LF (un), HF (un), LF/HF y  $\alpha_{1sgn}$  respecto a la etapa de registro, en esta prueba las etapas de registro se clasificaron como EI, EII, EIII y EIV tanto para los hombres como para las mujeres, en el caso de las mujeres EI = Fase menstrual, EII = Fase folicular, EIII = Fase ovulatoria y EIV = Fase lútea. Para los hombres estas etapas corresponden a la ocasión en que se tomó el registro desde el inicio del protocolo y registros subsecuentes.



**Figura 3.4:** Diferencias estadísticamente significativas en la etapa de registro. a) Diferencias en LF (un), se muestran diferencias en la etapa 1 respecto a la 3 y en la etapa 3 respecto a la 4 ( $p = 0.03$ , potencia estadística = 0.7). b) Diferencias en HF (un), se muestran diferencias en la etapa 1 respecto a la etapa 3 y en la etapa 3 respecto a la 4 ( $p = 0.03$ , potencia estadística = 0.7).



**Figura 3.5:** Diferencias en LF/HF en la etapa de registro ( $p = 0.04$ , potencia estadística = 0.66), se muestran diferencias en la etapa 3 respecto a la etapa 4.



**Figura 3.6:** Diferencias en  $\alpha_{1sgn}$  en la etapa de registro ( $p = 0.03$ , potencia estadística = 0.72), se muestran diferencias en la etapa 1 respecto a la etapa 3 y en la etapa 3 respecto a la etapa 4.

### 3.3.2. Sexo

Con respecto al sexo los parámetros que mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ) fueron: FC, LF ( $ms^2$ ), LF (un), HF (un),  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$ ,  $\alpha_{1sgn}$ .

**Tabla 3.10:** Parámetros que mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo

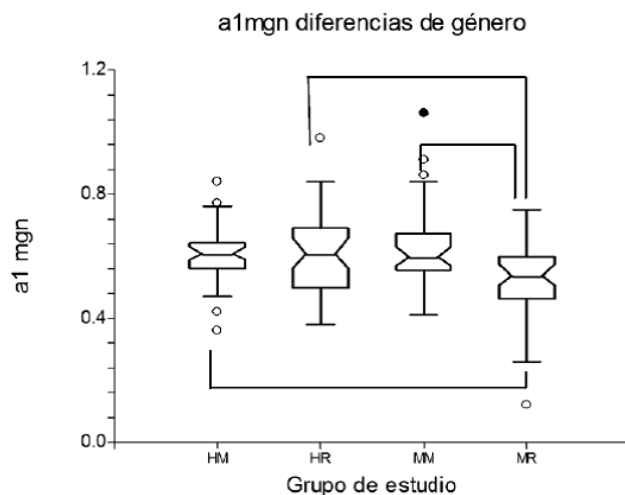
Parámetro	H ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	M ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Potencia
FC (lat/min)	73.03 $\pm$ 1.1	78.15 $\pm$ 1.09	0.91
LF( $ms^2$ )	1634.4 $\pm$ 122.38	1222.05 $\pm$ 121.60	0.66
LF(un)	73.05 $\pm$ 1.61	67.40 $\pm$ 1.60	0.7
HF(un)	26.95 $\pm$ 1.61	32.57 $\pm$ 1.60	0.7
$\alpha_1$	1.33 $\pm$ 0.03	1.22 $\pm$ 0.03	0.7
$\alpha_{1sgn}$	0.41 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.02	0.5

FC ( $p = 0.001$ ), LF ( $p = 0.018$ ), LF( $p = 0.015$ ), HF( $p = 0.015$ ),  $\alpha_1$  ( $p = 0.014$ ),  $\alpha_{1sgn}$  ( $p = 0.049$ )

**Tabla 3.11:** Diferencias entre grupo en  $\alpha_{1mgn}$  independientemente de la fase del ciclo menstrual

Grupo	$\alpha_{1mgn}$	Diferencias entre grupo
	( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Maniobra
H,M	0.60 $\pm$ 0.02	(M,R)
H,R	0.60 $\pm$ 0.02	(M,R)
M,M	0.62 $\pm$ 0.02	(M,R)
M,R	0.52 $\pm$ 0.02	(H,M), (H,R), (M,M)

H, M = Grupo de hombres durante la maniobra de cambio de posición (n= 39), H,R = Grupo de hombres durante el reposo (n=39), M,M = Grupo de mujeres durante la maniobra (n=40), M,R= Grupo de mujeres durante el reposo (n=39), \* $p = 0.01$  , potencia estadística = 0.72



**Figura 3.7:** Diferencias en  $\alpha_{1\ mgn}$  respecto al sexo ( $p = 0.01$ , potencia estadística = 0.72), se muestran diferencias entre el grupo de hombres tanto en reposo como en la maniobra respecto al grupo de mujeres en reposo y maniobra, y las mujeres muestran diferencias entre ellas en reposo y maniobra independientemente de la fase del ciclo menstrual.

### 3.3.3. Cambio de posición

**Tabla 3.12:** Parámetros que mostraron diferencias estadísticamente significativas durante el cambio de posición

Parámetro	REP ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	MIO ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Potencia
FC (lat/min)	70.78 ± 1.10	80.40 ± 1.09	0.99
RMSSD(ms)	45.45 ± 1.96	30.90 ± 1.94	0.99
PNN50	26.04 ± 1.73	11.31 ± 1.72	0.99
HF(ms <sup>2</sup> )	793.83 ± 67.05	418.12 ± 66.62	0.98
LF(un)	62.1 ± 1.6	78.4 ± 1.6	1
HF(un)	37.9 ± 1.6	21.6 ± 1.6	1
LF/HF	2.38 ± 0.32	5.13 ± 0.32	0.99
$\alpha_1$	1.12 ± 0.03	1.43 ± 0.03	1
$\alpha_{1\ mgn}$	0.56 ± 0.01	0.61 ± 0.01	0.67
$\alpha_{1\ sgn}$	0.28 ± 0.02	0.49 ± 0.02	1

REP = Reposo, MIO = Maniobra de inclinación ortostática. FC ( $p = 1^{-6}$ ), RMSSD( $p = 1^{-6}$ ), PNN50( $p = 1^{-6}$ ), HF( $p = 1^{-4}$ ), LFun( $p = 1^{-6}$ ), HFun( $p = 1^{-6}$ ),  $\alpha_1$ ( $p = 1^{-6}$ ),  $\alpha_{1\ mgn}$ ( $p = 0.016$ ),  $\alpha_{1\ sgn}$ ( $p = 1^{-6}$ ),

# Capítulo 4

## Discusión



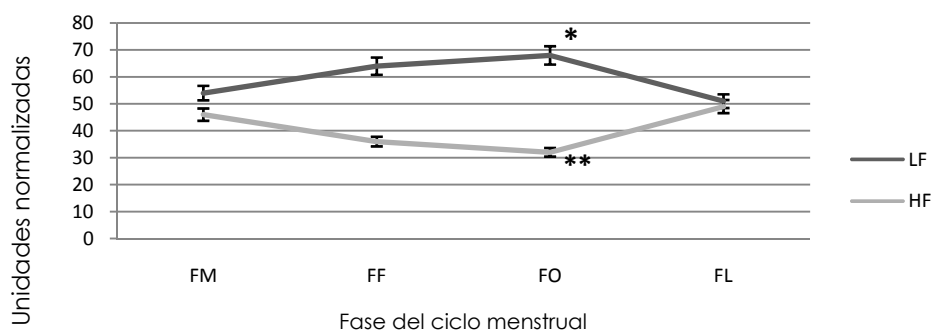


Casi todos los parámetros mostraron diferencias significativas por la incorporación ortostática en el grupo de mujeres y en el grupo de hombres, excepto para SDNN, LF y PT. Con relación a la fase de registro, se encontraron diferencias significativas, en LF y HF en unidades normalizadas; LF/HF; y  $\alpha_{1sgn}$ . Las diferencias en este último parámetro no han sido reportadas anteriormente. Se encontraron diferencias significativas respecto al sexo en la FC, LF en potencia total y normalizada; HF en unidades normalizadas;  $\alpha_1$ ;  $\alpha_{1mgn}$ ; y  $\alpha_{1sgn}$ . Nuevamente las diferencias en los últimos dos parámetros no han sido reportados anteriormente.

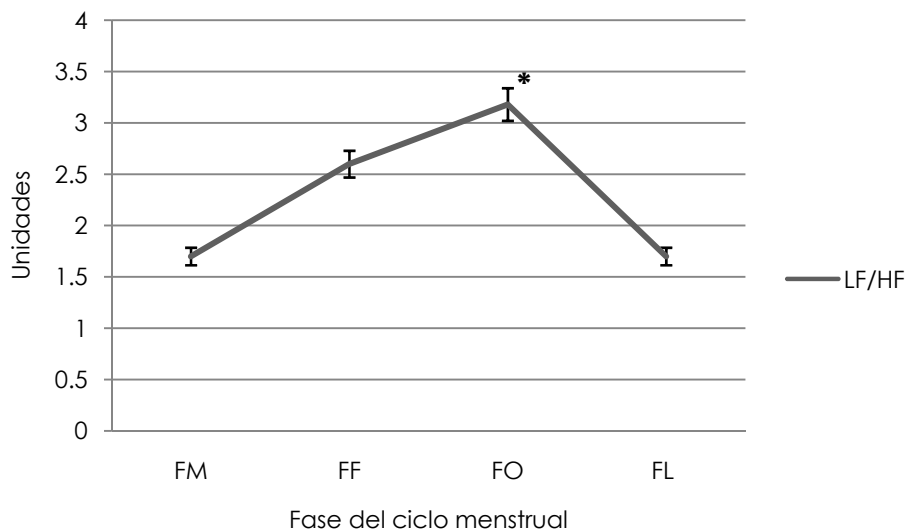
#### 4.1. VFC y ciclo menstrual

En las figuras 4.1 y 4.2 se muestra el comportamiento de los parámetros espectrales LF, HF en unidades normalizadas, y LF/HF, durante las fases del ciclo menstrual en las mujeres. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas asociadas a la fase del ciclo menstrual para los índices normalizados LF y HF, LF/HF y  $\alpha_{1sgn}$ . Los valores más altos de LF y LF/HF se observaron durante la fase ovulatoria (días 12 -16) correspondientemente con los valores más bajos de HF, lo que podría sugerir que durante esta fase hay mayor influencia de la actividad nerviosa simpática. Adicionalmente a esto, en la misma fase el valor de  $\alpha_{1sgn}$  se incrementó ( $0.31 \pm 0.20$ ) respecto a las otras fases.

El comportamiento mostrado (Figura 4.1) por los índices LF y HF; correspondientemente con el mostrado por LF/HF (figura 4.2) durante todo el ciclo menstrual muestra que el valor de estos se va incrementando conforme transcurren las fases del mismo, el comportamiento se invierte para HF, iniciando desde la fase menstrual, posteriormente en la fase folicular aumenta respecto a la fase previa, el valor máximo se presentó en la fase ovulatoria y el valor mínimo durante la fase lútea. Estos resultados me hacen suponer que la sensibilidad a la modulación parasimpática del SNA va disminuyendo con las fases del ciclo menstrual llegando a su valor mínimo durante la fase ovulatoria y aumentando nuevamente durante la fase lútea.



**Figura 4.1.** Tendencia de los parámetros normalizados durante el ciclo menstrual. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la fase ovulatoria.\* LF mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.03$ ) en la fase ovulatoria respecto a las otras fases del ciclo menstrual. \*\* HF mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.03$ ) en la fase ovulatoria respecto a las otras fases del ciclo menstrual.



**Figura 4.2.** Tendencia de HF/LF durante el ciclo menstrual. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la fase ovulatoria. \* LF/HF mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.04$ ) en la fase ovulatoria respecto a las otras fases del ciclo menstrual.

Aún existe controversia sobre el comportamiento del SNA durante el ciclo menstrual. Xiaopeng y cols. [22], encontraron que los componentes de alta frecuencia (HF) disminuyen de la fase folicular a la fase lútea, mientras que los índices normalizados LF y la relación LF/HF, así como la frecuencia cardíaca se incrementan. Vallejo y cols., sugieren que la fase folicular se caracteriza por una mayor actividad vagal [23], mientras que la fase lútea se caracteriza por una mayor actividad simpática [24][25]. Nuestros resultados son parcialmente coincidentes ya que encontramos que en la fase lútea predomina la sensibilidad a la actividad vagal comparada con las fases menstrual, folicular y ovulatoria. Las diferencias encontradas entre estudios pueden atribuirse al establecimiento de las fases del ciclo. En este trabajo se estudió también la fase ovulatoria (días 12 – 16), mientras que Xiaopeng y cols. [22], sólo se basaron en dos fases del ciclo: folicular (días 10 – 14) y lútea (días 20 – 24). Obsérvese entonces que en la fase folicular hay un traslape de dos días respecto al rango que establecimos para la fase ovulatoria, aunado a 6 días que ellos no estudiaron en donde podrían haberse presentado diferencias respecto a las otras fases como fue nuestro caso.

Tanaka y cols.[26], demostraron que el control de la frecuencia cardíaca cambia durante el ciclo menstrual y al parecer el estradiol ejerce modulación cardiovagal en las mujeres jóvenes. Sin embargo, Leicht y cols.[5], encontraron que en la ovulación hay un aumento significativo de la frecuencia cardíaca. No obstante, en este estudio se encontró que la frecuencia cardíaca no muestra diferencias significativas en cuanto a las fases del ciclo menstrual, lo que podría reflejar que las variaciones cíclicas normales de los niveles hormonales durante el ciclo menstrual no están asociadas significativamente con este parámetro tal como se asume en la mayoría de los trabajos estudiados. Razón por la cual en este trabajo se piensa que los cambios en los parámetros de la VFC aquí encontrados sugieren un ajuste, más no una alteración autonómica.

Por otra parte, el índice de escalamiento fractal  $\alpha_{1sgn}$  presentó diferencias estadísticamente significativas en la fase ovulatoria, a diferencia de las otras fases estudiadas. Se observó un cambio en la direccionalidad de la VFC en esta fase, reflejado por el aumento del índice de escalamiento. Este parámetro sugiere que en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca hay un comportamiento menos anticorrelacionado [27] durante la fase ovulatoria ( $0.31 \pm 0.2$ ) respecto a las fases menstrual, folicular y lútea ( $0.2 \pm 0.2$  para todos los casos). De hecho, el mismo comportamiento que presentó  $\alpha_{1sgn}$  en este trabajo, se asoció a una respuesta antiinflamatoria en el trabajo de parto [28]. El mecanismo de ovulación, según lo descrito por Yoshimura y cols [29], conlleva una respuesta inflamatoria, debida a la ruptura folicular y extrusión del ovocito. Sumado a lo reportado por Szego y Gitin [30], en donde observaron que la hormona luteinizante provocaba una reacción de histamina en el ovario, también Lipner ha confirmado y explica la ovulación por una reacción inflamatoria provocada por la acción de la LH-Histamina [31]. En consecuencia, se podría asumir que los cambios reflejados por  $\alpha_{1sgn}$  se pueden deber a una respuesta antiinflamatoria como respuesta al mecanismo de ovulación. Sin embargo, aún es necesario estudiar con mayor detenimiento este mecanismo.

Llama la atención el hecho de no haber observado cambios significativos en la frecuencia cardiaca,  $\alpha_1$ , y  $\alpha_{1mgn}$  pese a que los índices espectrales (LH un, FH un y LH/FH) y el exponente de escalamiento ( $\alpha_{1sgn}$ ) si los mostraron. Estos hallazgos podrían sugerir en conjunto que durante el ciclo menstrual se llevan a cabo entonces ajustes estructurales de la VFC, sin que se vea comprometida la dinámica cardiaca durante la fase ovulatoria; permitiendo que haya una adecuada regulación autonómica.

## 4.2. VFC y diferencia de sexo

Se encontraron diferencias en los índices FC, LF en potencia absoluta y unidades normalizadas, HF en unidades normalizadas y los índices no lineales  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$  respecto al sexo.

La FC fue menor en el grupo de hombres, respecto a las mujeres. Los componentes LF ( $ms^2$ ) y LF en unidades normalizadas fueron significativamente mayores en los hombres que en las mujeres. Correspondientemente HF en unidades normalizadas mostró valores más bajos en el grupo de hombres que en las mujeres, resultados que podrían sugerir que hay una sensibilidad a la actividad simpática reducida en las mujeres respecto a los hombres [32]. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Angelink y cols. [32], y podrían estar asociados con el efecto cardioprotector que se ha asociado a una mayor actividad vagal. No obstante, esto no se vio reflejado por la frecuencia cardiaca en coincidencia con lo reportado previamente por Evans y cols [33]. Resultados previos sugieren que el balance simpato - vagal (LF/HF), muestra valores más grandes para los hombres respecto a mujeres [38]. Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias significativas para LF/HF.

Nuestros resultados son consistentes con otros estudios realizados al respecto [32][33][34][35][8]. Cabe notar que Liu y cols. [6] encontraron una importante participación de las hormonas sexuales femeninas, particularmente de los estrógenos, en la modulación de la FC. Estos autores estudiaron mujeres con pre-menopausia, con menopausia con tratamiento de reemplazo hormonal, con menopausia sin terapia de reemplazo hormonal y un grupo de hombres. No encontraron diferencias significativas para éstos dos últimos grupos. Sin embargo, el grupo de mujeres pre-menopáusicas mostraron predominio de la actividad parasimpática comparada con el grupo de hombres, tal como los hallazgos encontrados en este estudio, y lo asocian con los niveles de estrógenos presentes en las mujeres de tales características. No obstante estos resultados previos, el presente estudio no aporta la evidencia necesaria para afirmar que las diferencias encontradas en algunos índices de la VFC se deban a las hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, los índices HF y LF en unidades normalizadas también mostraron diferencias significativas en la fase ovulatoria, lo que es coincidente con el aumento de estradiol  $17\beta$  plasmático en esta fase [31].

En controversia con la modulación que se asume tienen las hormonas sexuales femeninas en la VFC, Nagy y cols. [36] estudiaron las diferencias asociadas al sexo en neonatos y encontraron que el patrón exhibido es similar al encontrado en los adultos [37]. Por lo que sugieren que las diferencias en la VFC relacionadas al sexo aparecen desde el nacimiento y pueden tener una explicación constitucional/funcional.

En este estudio se encontró que las variaciones hormonales a lo largo del ciclo no parecen introducir cambios significativos para algunos índices, tanto para parámetros lineales como no lineales. Sin embargo, aún es necesario explorar con mayor detenimiento a este respecto.

Para los índices no lineales,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ , los hombres presentan valores más altos que las mujeres. Estos hallazgos coinciden con trabajos previos [3][38][39] únicamente para  $\alpha_1$ , ya que los índices  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ , aún no han sido reportados.

Beckers y cols. [40], estudiaron también las diferencias relacionadas al sexo y encontraron que durante el día y la noche las mujeres muestran valores más bajos de  $\alpha_1$  que los hombres, lo cual es parcialmente coincidente con los hallazgos de este estudio, ya que únicamente se estudió la respuesta autonómica durante el día. Vandeput y cols. [3] también encontraron que la modulación autonómica de la frecuencia cardiaca es menos predecible y más caótica en las mujeres que en los hombres. La actividad autonómica simpática fue mayor en los hombres que en las mujeres, mientras que la modulación vagal fue similar en ambos sexos. Un valor para  $\alpha_1$  cercano a uno, se ha asociado a condiciones fisiológicas saludables. En este estudio tanto para el grupo de hombres como para las mujeres se obtuvo un valor cercano a uno, tal como se esperaba por las condiciones de salud de los participantes en el estudio. Tulppo y cols. [41], encontraron que hay relación entre el comportamiento fractal de la VFC y está determinado por la actividad simpática y parasimpática; mientras que la dinámica aleatoria está vinculada a la coactivación simpática/parasimpática y pérdida de la fractalidad. La actividad parasimpática disminuida en concordancia con el aumento de

la actividad simpática provoca un comportamiento mayormente fractal, tal como lo encontrado para el grupo de hombres.

Para  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$ , se encontró que el grupo de hombres muestran valores más altos para estos índices. Ashkenazy y cols. [17], encontraron que la serie de magnitud ( $\alpha_{1mgn}$ ) da información acerca de las propiedades no lineales de la serie de intervalos normales, mientras que la serie de signo ( $\alpha_{1sgn}$ ) se relaciona con las propiedades lineales con respecto a la direccionalidad. La correlación en la serie de magnitud ( $\alpha_{1mgn} > 0.5$ ) indica la presencia de propiedades no lineales, o mayor complejidad en las series, mientras que la anticorrelación en la serie de signo indica que un incremento positivo tiene mayor probabilidad de estar seguido por un incremento negativo. Bajo condiciones de salud un gran incremento en dirección positiva es comúnmente seguido por un incremento grande en dirección negativa. En el grupo de hombres el índice  $\alpha_{1mgn}$ , muestra un comportamiento mas correlacionado que en las mujeres, mientras que el parámetro  $\alpha_{1sgn}$  fue el único que mostró diferencias significativas dependiente de la posición. El grupo de mujeres presentó diferencias respecto a los hombres únicamente en reposo y muestra un comportamiento menos anticorrelacionado en esta posición respecto a la maniobra de incorporación ortostática; y respecto a los hombres en cualquier posición. Por el momento, es difícil dar una interpretación fisiológica a estos hallazgos ya que es necesario indagar más este respecto.

### 4.3. VFC y cambio de posición

Respecto al cambio de posición, al pasar de la posición supina en reposo a la incorporación ortostática, todos los parámetros, excepto SDNN, LF ( $ms^2$ ) y la potencia total, mostraron diferencias significativas. La FC, LFun, LF/HF y los índices fractales  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1mgn}$  y  $\alpha_{1sgn}$  se incrementaron durante la maniobra ortostática; mientras que en los índices RMSSD, pNN50, HF y HFun disminuyeron durante la maniobra.

La maniobra introduce un cambio en la VFC en la cual predomina la actividad simpática, nuestros hallazgos son consistentes con los trabajos previos [42] [43]. Tulppo y cols. [42], encontraron que  $\alpha_1$  se incrementa durante la maniobra de inclinación, así como en el ejercicio. Además que los componentes espectrales de alta frecuencia normalizados disminuyen mientras que los componentes de baja frecuencia se incrementan durante la maniobra, como también ocurre para las correlaciones fractales de corto plazo.

Según Tulppo y cols., las diferencias encontradas en los índices de escalamiento también podrían asociarse a la modulación de las interacciones simpáticas/parasimpáticas del SNA [42].

#### 4.4. Conclusiones

Los hallazgos de este estudio parecen mostrar que durante la ovulación hay predominio de la actividad simpática, fase que también se caracteriza por un incremento de la atracción sexual, lo que provoca un acercamiento sexual y también conlleva a que haya un incremento de la actividad física [1]. Durante la fase folicular hay predominio de la actividad vagal, lo que en este trabajo se asoció con el cese de la actividad física en conjunto con las manifestaciones conductuales durante esta fase, tales como el incremento en la ingesta de alimentos y también se vincula con la posible reserva de energía para la implantación del óvulo en caso de fecundación. Periodo en el cual pienso que sería el momento clave para asegurar el mantenimiento del embrión en un posible embarazo. Así se sugiere en el presente trabajo que la tendencia mostrada en el ciclo menstrual podría deberse a la naturaleza reproductiva femenina para la conservación de la especie humana. Adicionalmente, encontré que durante el ciclo menstrual la dinámica de VFC no se ve afectada por las fases del mismo, por lo que las condiciones de regulación autonómica no se comprometen y se mantienen de acuerdo a las necesidades del organismo femenino. El cambio significativo del parámetro  $\alpha_{1sgn}$  en este trabajo podría estar asociado con la respuesta antiinflamatoria autonómica consecuencia de la liberación del ovocito en la fase ovulatoria en conjunto con el aumento de los niveles de estradiol como parte del mecanismo de ovulación. No obstante que los índices mostraron evidencia significativa de estos hallazgos es aún necesario estudiarlos con mayor profundidad.

Las diferencias encontradas en los parámetros de la VFC con respecto al sexo podrían haberse establecido desde la etapa neonatal. Sin embargo, también se podrían deber al papel que juegan las hormonas sexuales femeninas a lo largo de la vida reproductiva. Pero para algunos de éstos, no estrictamente debidas a los cambios de concentración de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual. Este estudio no muestra evidencia de lo que se asumía en estudios previos. Los índices de VFC estudiados revelan que las mujeres tienen una actividad simpática disminuida respecto a los hombres, independientemente de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentren. Sin embargo, las diferencias observadas entre hombres y mujeres también podrían estar asociadas a otras variables hemodinámicas que influyen en la regulación de la frecuencia cardiaca, tales como la presión arterial, el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y el volumen de eyección, las cuales no fueron exploradas en el presente trabajo. Los índices de escalamiento fractal mostraron información adicional a los parámetros tradicionales; la maniobra de incorporación ortostática provocó un cambio (menor anticorrelación), en el parámetro  $\alpha_{1sgn}$ ; mismo que en los hombres no fue modificado. Esto revela que hay una diferencia sutil pero significativa a la estimulación por cambio de posición para el grupo de mujeres, y ésta es independiente de la fase del ciclo menstrual. No obstante los hallazgos encontrados para los índices de escalamiento fractal, todavía es necesario investigar a profundidad sus aplicaciones clínicas y significado fisiológico que aún no se han establecido con precisión. De cualquier forma es necesario mencionar que los

cambios y diferencias en estos parámetros de escalamiento no se habían reportado previo a la realización de esta investigación.

Finalmente, la realización de la maniobra ortostática establece un estímulo simpático a los grupos de estudio. Sin embargo, en este estudio no se encontró evidencia de que la respuesta a la misma sea diferente en hombres y mujeres en función de las fases del ciclo menstrual; excepto quizás para  $\alpha_{1sgn}$ , parámetro que sí fue influido por el sexo.

#### **4.5. Limitaciones de este estudio**

Para completar este estudio sería necesario hacer mediciones hormonales. Al inicio del protocolo se planteó la posibilidad de realizar, al menos en algunas pacientes, un perfil hormonal completo en donde se contemplarán las 4 hormonas que regulan el ciclo menstrual. Sin embargo, esto no se pudo realizar y sería necesario para establecer correctamente las fases del ciclo menstrual, ya que en este estudio se establecieron los rangos de acuerdo a la información proporcionada por las pacientes y la literatura sobre el tema. Así, no se pudo comprobar con certeza la división de las fases.

Cabe señalar que, como parte del presente estudio, se intentaron cuantificar los niveles hormonales en saliva, empleando la técnica de ELISA. Sin embargo, debido a que las mediciones hormonales realizadas fueron evidentemente dudosas, los datos respectivos no se pudieron utilizar.

Por otra parte en algunos sujetos se obtuvieron registros de presión arterial continua durante las condiciones de reposo supino y la maniobra de incorporación ortostática. Sin embargo, debido a que el número de registros fue insuficiente, se prefirió no utilizar la información de esta variable. Sería importante incluir entonces un análisis correspondiente a la sensibilidad de los barorreceptores para complementar este estudio.

Al inicio del presente estudio se planteó también la posibilidad de tener un grupo de mujeres que utilizaran anticonceptivos orales para controlar los niveles hormonales, y así estudiar los cambios regulatorios potenciales de acuerdo a fluctuaciones hormonales controladas o más restringidas. Queda pendiente la exploración del efecto de tales condiciones hormonales sobre la dinámica de la regulación cardiovascular.

#### **4.6. Trabajo por realizar**

Con objeto de ampliar la comprensión de la dinámica de la regulación autonómica cardiovascular durante el ciclo menstrual y las diferencias de sexo, sería conveniente tomar en cuenta lo siguiente:

- ✓ Explorar la técnica de medición de hormonas sexuales en saliva por ELISA.
- ✓ Explorar la técnica de Ecuaciones de estimación generalizadas para el análisis estadístico de los índices obtenidos.
- ✓ Obtener un grupo de estudio para analizar la sensibilidad de los barorreceptores bajo el mismo protocolo.

- ✓ Realizar un estudio de la influencia que tienen los anticonceptivos hormonales en la VFC.
- ✓ Analizar otros grupos de edad, neonatos y fetos para estudiar la diferencia de sexo en dichas etapas de la vida.



## Referencias

- [1] Brown, Susan G.; Morrison, Lynn A.; Calibuso, Marites J.; Christiansen, Tess M. *The menstrual cycle and sexual behavior: Relationship to eating, exercise, sleep and health patterns*. Women health, 2008. 48(4):429-444.
- [2] Stauss, Harald M., *Heart rate variability*. Am J Physiol Integrative Comp Physio, 2003. 258:927-31.
- [3] Vandeput, S.; Verheyden, B.; Aubert, A.E.; Van Hufel, S. *Nonlinear heart rate dynamics: Circadian profile and influence of age and gender*. Medical engineering and physics, 2011. 34(2012)108-117.
- [4] Schmitt, Daniel T.; Stein, P. K.; Ivanov, Plamen Ch. *Stratification pattern of static and scale – invariant dynamic measures of heartbeat fluctuations across sleep stages in young and elderly*. Transactions on biomedical engineering. 2009. 56:5.
- [5] Leicht, Anthony S.; Hirning, David A.; Allen, Graham D. *Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women*. Experimental Physiology. 2003. 88-3:441-446.
- [6] Liu, CC.; Kuo, TBJ.; Yang, CCH. *Effects of estrogen on gender – related autonomic differences in humans*. Am Physiol Heart Circ Physiol. 2003. 285:H2188-H2193.
- [7] Huikuri, HV; Pikkujamsa, SM; Airaksinen, KEJ; Ikaheimo, MJ; Rantala, AO; Kauma, Heikki; Lilja, Mauno; Kesaniemi, Y. Antero. *Sex – Related differences in autonomic modulation of heart rate in middle – aged subjects*. Circulation, 1994. 94:122-125.
- [8] Moodithaya, Shailaja; Avadhany, Sandhya T. *Gender differences in age – related changes in cardiac autonomic nervous function*. Journal of aging research. 2012.
- [9] Antelmi, Ivana; Silva de Paula, Rogério; Shinzato, Alexandre R.; Araújo Peres, Clóvis; Mansur, José Alfredo; Grupi, Cesar José. *Influence of age, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease*. The American Journal of Cardiology. 2004. 93(3):381-385.
- [10] Peña, M.A.; Echeverría, J.C.; García, M.T.; Ortiz, M.R.; Martínez, A.; Vargas – García, A.; González – Camarena, R. *Short – term heart rate dynamics of pregnant women*. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2011. 159(2011):117-122.
- [11] Aronson, Doron; Burger, Andrew J. *Gender related differences in modulation of heart rate in patients with congestive heart rate failure*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. 11:1071-1077.

- [12] Bogaert, Caroline; Beckers, Frank; Ramaekers, Dirk; Aubert, André E. *Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients*. *Autonomic Neuroscience: Basic and clinical*, 2001. 90(2001):142-147.
- [13] Tortora, Gerard J.; Derrickson, Bryan. *Principios de anatomía y fisiología 11ª edición*. Editorial Médica Panamericana, México 2010.
- [14] Webster, John. *Design of cardiac pacemakers*. IEEE Press, 1995.
- [15] Tarvainen, Mika P.; Niskanen, Juha – Pekka. *Kubios HRV User's guide*. Biosignal analysis and medical imaging group. University of Kuopio, 2008.
- [16] Task Force for the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use*. *Circulation* 1996. 93:1043-1065.
- [17] Ashkenazy, Yosef; Ivanov, Plamen Ch.; Havlin, Shlomo; Peng, Chung-K; Goldberger, Ari L.; Stanley, Eugene Stanley. *Magnitude and sign correlations in Heartbeat Fluctuations*. The American Physiology Society, 2001. 9:86.
- [18] Brosens, Jan J; Parker, Malcom G.; McIndoe, Angus; Pijnenborg, Robert; Brosens, Ivo A. *A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy*. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 2009. 200:615e1-615e6.
- [19] Hylckama, Vlieg A.; Van Helmerhorst, F.M.; Vandenbroucke, J P; Doggen, C J M; Rosendaal, F.R. *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of MEGA case - control study*. *British Medical Journal*, 2009. 339:b2921.
- [20] Althus, MD; Brogan, DR; Coates, RJ; Daling, JR; Gammon, MD; Maloke, KE; Schoenberg, JB; Brinton, LA. *Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women*. *British Journal of Cancer*, 2003. 88:50-57.
- [21] Tanis, Bea C.; Van den Bosh, Maurice AAJ; Kemmeren, Jeanet M.; Cats, Volkert Manger; Helmerhorst, Frans M.; Algra, Ale; Van der Graaf, Yolanda; Rosendaal, Frits R. *Oral contraceptives and risk of myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2001. 345(25):1787-1792.
- [22] Xiaopeng, Bai; Jingxiu, Li; Lingqi, Zhou; Xueqi, Li. *Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. 297:H765-H774.
- [23] Vallejo, Maite; Márquez, Manlio F.; Borja - Aburto, Víctor H.; Cárdenas, Manuel; Hermosillo, Antonio G. *Age, body mass index, and menstrual cycle influence Young women's heart rate variability. A multivariable analysis*. *Clin Auton Res*, 2005. 15:292-298.

- [24] Nosomi, Sato; Shinji, Miyake; Jun'ichi, Akatsu; Masaharu, Kumashiro. *Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle*. *Psychosomatic medicine*, 1995. 57:331-335.
- [25] Vishruta, KV.; Harini, N.; Ganaraja, B.; Pavachand, A.; Susheela, Veliath. *A study of cardiac autonomic control and pulmonary functions in different phases of menstrual cycle*. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2012. 3(3):306-311.
- [26] Tanaka, Makoto; Sato, Masayoshi; Umehara, Shino; Nishikawa, Toshiaki, Nishikawa. *Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003. 285:R1091-R1097.
- [27] Reyes, JJ; Peña, MA; Echeverría, JC; García, MT; Ortiz, MR; Vargas, C; González – Camarena, R. *Short-term Heart Rate Dynamics of Women During Labor*. 33<sup>rd</sup> Annual Conference of the IEEE EMBS, 2011. 1929-1932.
- [28] Reyes, JJ. *Análisis de la dinámica en el corto plazo de las fluctuaciones de la frecuencia en mujeres durante el trabajo de parto*. Tesis Maestría en Ciencias Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa. 2013.
- [29] Yoshimura, Y.; Wallach, EE.; *Studies of the mechanism of mammalian ovulation*. *Fertil Steril*, 1987. 47(1):22-34.
- [30] Szego, C.M.; Gitin, E.S.; *Ovarian histamine depletion during acute hyperemic response to LH*. *Nature*, 1964. 201:682-685.
- [31] Botella, José Llusia; *El ovario. Fisiología y patología*. Ed. Diaz de Santos, España. 1995.
- [32] Angelik, Marcus W.; Malessa, Rolf; Baumann, Bruno; Majewski, Thomas; Akila, Frank; Zeit, Thomas; Ziegler, Dan. *Standardized test of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate*. *Clinical Autonomic Research*, 2001. 11:99-108.
- [33] Evans, Joyce M.; Ziegler, Michael G.; Patwardhan, Abhijit R.; Ott, J. Blaine; Kim, Charles S.; Leonelli, Fabio M.; Knapp, Charles F. *Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes*. *Journal of applied physiology*. 2001. 91:2611-2618.
- [34] Yukishita, Takehiko; Lee, Keiko; Sungdo, Kim; Yumoto, Yu; Kobayashi, Akiko; Shirasawa, Takuji; Kobayashi, Hiroyuki. *Age and sex-dependent alterations in heart rate variability: profiling the characteristics of men and women in their 30s*. *Anti-Aging medicine*, 2010. 7(8):94-99.

- [35] Kuo, Terry BJ; Tsann, Lin; Yang, Cheryl C.H.; Chia-Lin, Li; Chieh-Fu, Chen; Pesus, Chou. *Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate*. American Journal Physiology – Heart and circulatory, 1999. 277:H2233-H2239.
- [36] Nagy, Emese; Orvos, Hajnalka; Bárdos, György; Molnár, Peter. *Gender-related heart rate differences in humans neonate*. Pediatric Research, 2000. 47:779-780.
- [37] Silvetty, Massimo Stefano; Drago, Fabrizio; Ragonese, Pietro. *Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender*. International Journal of cardiology, 2001. 81(2001):169-174.
- [38] Castiglioni, Paolo; Di Renzo; Marco. *Gender related differences in scaling structure of heart-rate and blood pressure variability as assessed by detrended fluctuation analysis*. Computing in cardiology, 2010. 37:137-140.
- [39] Pikkujamsa, Sirkku M.; Makikallio, Timo H.; Airaksinen, K.E. Juhani; Huikuri, Heikki V. *Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle – aged subjects*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. 280:H1400-H1406.
- [40] Beckers, Frank; Verheyden, Bart; Aubert, André E. *Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. 290:H2560-H2570.
- [41] Tulppo, Mikko P; Kiviniemi, Anti M.; Hautala, Arto J.; Kallio, Mika; Seppänen, Tapio; Mäkikallio, Timo H; Huikuri, Heikki V. *Physiological Background of the loss of fractal heart rate dynamics*. Circulation, 2005. 112:314-319.
- [42] Tulppo, Mikki P; Hughson, Richard L; Mäkikallio, Timo H; Airaksinen, KE Juhani; Seppänen, Tapio; Huikuri, Heikki V. *Effects of exercise and passive head – up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. 280:H1081-H1087.
- [43] Castiglioni, Paolo; Parati, Gianfranco; Civijian, Andrei; Quintin, Luc; Di Renzo, Marco. *Local Scale Exponents of Blood Pressure and heart rate variability by Detrended Fluctuation Analysis Effects of Posture, Exercise and Aging*. Transactions on biomedical engineering, 2009. 56(3):675-684.