



**UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA  
METROPOLITANA**  
Unidad Iztapalapa

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
METROPOLITANA**  
**UNIDAD IZTAPALAPA**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E  
INGENIERÍA**

**POSGRADO EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)**

**“Diferencias en la variación del exponente de escalamiento del periodo nocturno y en la relación noche/día de las potencias espectrales de alta y baja frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre mujeres con fibromialgia y mujeres sanas”**

**TESIS**

para optar por el grado de:

**Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)**

por:

**Camila Alejandra Maldonado Veas**  
**2223804762**  
[mvacamila@gmail.com](mailto:mvacamila@gmail.com)

**Asesores:**

**Dra. Claudia Lerma González**  
**Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla**

**Jurado:**

**Presidente:**  
**Dr. Lev Guzmán Vargas**  
**Secretario:**  
**Dr. Gerardo Jorge Félix Martínez**  
**Vocal:**  
**Dra. María Isabel Barrera Villalpando**

**Iztapalapa, Ciudad de México a 12 de diciembre 2024**

## **Agradecimientos**

Quiero dar las gracias a la Universidad Autónoma Metropolitana, específicamente a la Comisión del Posgrado en Ingeniería Biomédica por aceptarme en este programa de maestría, como también a cada profesor que me dio clases, ya que me ayudaron a adquirir y potenciar las herramientas profesionales necesarias para llevar a cabo este trabajo. Además, agradecer al Instituto Nacional de Cardiología por la confianza que depositaron en mi al hacerme parte de esta área de investigación. Como también agradecer CONAHCYT ya que nada de esto sería posible sin el apoyo financiero que me otorgó para que pudiera dedicarme de tiempo completo a este trabajo.

Además, quiero agradecer a mis asesores, el Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla y la Dra. Claudia Lerma Gonzales, por su constante apoyo. Por enseñarme, motivarme y no dejarme caer en los momentos difíciles, como también el instarme a dar más de mi cuando ellos sabían que yo podía avanzar más.

A mis compañeros del posgrado, en especial a Katerin Pimentel Granados, Alejandro Falcon Ortiz y Paula León, por ayudarme a lidiar con la presión, el estrés y la ansiedad que en algunos momentos viví realizando este trabajo, como también por acompañarme y ayudarme a lidiar con la soledad que implica estar lejos de casa.

Por último, a mi mamá, papá y madrina, por ustedes soy todo lo que soy, y este trabajo es para ustedes.

Mamá, como te prometí a mis 9 años, para ti este primer trabajo sobre fibromialgia.

Muchísimas gracias a todos.

## Resumen

La fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada por dolor, fatiga crónica y problemas de sueño, que principalmente afecta a mujeres. Uno de los postulados más explorados es que esta patología se relaciona con una disfunción del sistema nervioso autónomo. Se ha estudiado que durante los periodos nocturnos asociados al sueño las personas con FM mantienen una predominancia de la respuesta cardíaca al sistema simpático, la cual puede significar que existe tanto una hiperactividad general del sistema simpático, una menor actividad parasimpática, o incluso ambas. Asociado a esto, se ha encontrado que en la estructura del sueño existe un mayor porcentaje en la etapa de sueño ligero (NREM1) y un menor porcentaje de la etapa de onda lenta (NREM3) en las personas con FM en comparación con controles sanos. Además, se ha señalado que en estos pacientes existe una posible reciprocidad entre dormir mal y los síntomas de dolor o rigidez que podría ser explicada por una disfunción del sistema nervioso autónomo o una modificación en los estados del sueño.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia es un método no invasivo que permite observar y evaluar, a partir de la respuesta cardíaca cronotrópica, la modulación del sistema nervioso autónomo (SNA) y que además se ha utilizado para entender qué sucede con los cambios autonómicos durante las etapas del sueño. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca también ha sido utilizado para evaluar e identificar a la disautonomía del SNA en los pacientes con fibromialgia.

Basándonos en un estudio previo en el que los autores utilizaron la relación de potencias espectrales noche/día en los parámetros de LF y HF como índices de la actividad simpática y parasimpática, respectivamente; con el antecedente de una variación secuencial del exponente de escalamiento  $\alpha_1$  calculado a partir de análisis fluctuaciones sin tendencia en el estudio para diferenciar estados del sueño; y con el propósito de buscar indicios de modificaciones en los estados del sueño o en posibles modificaciones de sus dinámicas autonómicas producidas por la fibromialgia se plantearon para esta trabajo las siguientes preguntas de investigación:

- I. ¿Existen diferencias de la relación o índice noche/día de alta y baja frecuencia de la HRV en mujeres con fibromialgia en comparación con mujeres sanas?
- II. ¿Existe una menor variación en el valor  $\alpha_1$  de la HRV en mujeres con fibromialgia durante los periodos nocturnos en comparación con las mujeres sanas?

Así el objetivo principal de esta investigación fue caracterizar a las diferencias de los índices de las potencias espectrales noche/día de alta y baja frecuencia en la HRV de mujeres con FM en comparación con mujeres sanas. Y como objetivo complementario se evaluó la diferencia en la variación de  $\alpha_1$  durante periodos nocturnos en la HRV de mujeres con FM y compararla con la variación en mujeres sanas.

Este trabajo se llevó a cabo con 94 series de tiempo de fluctuaciones de los intervalos de los latidos cardíaco, con una duración de 24 horas (44 sanas y 50 con FM) que fueron adquiridos en investigaciones previas desarrolladas en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Cada registro se dividió y se calculó el error por segmento (cantidad de valores cambiados o corregidos en la serie original por el filtro adaptativo) en periodos de

una hora, siendo ésta la primera exploración de los datos para definir los periodos de día y noche que fueron requeridos en esta investigación. Al observar los resultados y con el fin de evitar las horas en las que se presentaba un mayor porcentaje de error promedio y las horas de comida, se definió como el periodo de día para el análisis a las horas transcurridas entre las 8:00 a las 11:00 y de las 16:00 a las 19:00 horas. Mientras que para el periodo nocturno se consideró a las horas transcurridas entre las 00:00 y las 06:00 horas.

El siguiente paso fue segmentar ambos periodos (diurno y nocturno) en ventanas de 5 minutos a las que a su vez se les calculó su propio porcentaje de error. En este proceso, se encontraron 28 registros con menos del 60% de ventanas disponibles (una ventana no disponible era aquella que tenía más del 5% de error). En el desarrollo de la inspección visual de cada una de las ventanas por periodo y por participante, se hallaron dos inconvenientes adicionales: 1) series con valores idénticos para los intervalos cardiacos consecutivos y 2) se encontraron ventanas, sobre todo al explorar los periodos nocturnos, en las que el filtro adaptativo de Wessel y colaboradores usado para eliminar artefactos y latidos ectópicos aparentemente subestimaba los valores de las series.

Para solucionar estos problemas se desarrolló un procedimiento que permitió eliminar las ventanas que tuvieran un porcentaje mayor al 15% de valores constantes, Además, para el caso de ventanas con valores constantes entre 6% y 15% del total de muestras, se eliminaron únicamente esos valores idénticos. Por otro lado, con el objetivo de corregir los datos subestimados y, por lo tanto, recuperar registros de pacientes y la posible información perdida por esta subestimación, se desarrolló un algoritmo que se basa en encontrar los valores discordantes a partir de los cuartiles en las diferencias entre las series (original y filtrada). Después de corregir los resultados del filtro adaptativo de acuerdo con algoritmo planteado, se volvió a calcular el error a cada una de las ventanas del conjunto inicial de series, quedando entonces finalmente eliminados únicamente las series de 15 participantes y un total para ser analizados de 79 casos (distribuidos en 35 Sanas y 44 con FM).

Para la preparación del análisis espectral, se eliminaron las ventanas con un error mayor al 5% para cada periodo. Se igualaron el número de ventanas para tener por participante la misma cantidad para cada periodo (día y noche). Finalmente, las series por participante abarcaron entre 8 horas y 12 horas. Para el caso del análisis del DFA, los registros en las horas seleccionadas se segmentaron en ventanas de 300 intervalos de latidos consecutivos. Esto para no generar un sesgo en la estimación del exponente de escalamiento por un número de datos desigual en las ventanas. Posteriormente se les realizó también el preprocesamiento señalado. Se eliminaron las ventanas con un error mayor a 5% para cada periodo. De igual forma, la duración de los registros entre participantes quedó entre 8 y 12 horas.

Para el objetivo principal se obtuvieron por persona los índices de  $HF_{prom-día}$ ,  $HF_{prom-noche}$ ,  $LF_{prom-día}$ ,  $LF_{prom-noche}$ ,  $LF_{prom-noche} / LF_{prom-día}$  ( $LF_{noche} / LF_{día}$  en adelante para simplificar la notación),  $HF_{prom-noche} / HF_{prom-día}$  ( $HF_{noche} / HF_{día}$  en adelante para simplificar la notación),  $\Delta HF$  ( $HF_{prom-noche} - HF_{prom-día}$ ) y  $\Delta LF$  ( $LF_{prom-noche} - LF_{prom-día}$ ). Y para el objetivo secundario, a las ventanas de 300 intervalos consecutivos se les realizó un análisis de DFA para obtener el exponente de escalamiento  $\alpha_1$  ( $4 < n < 11$ ) relacionados con las correlaciones de corto plazo de cada una de las ventanas sin traslape,

obteniéndose secuencias  $\alpha_1$  para cada sujeto y periodo. Se calcularon la media y la varianza del conjunto de ventanas por periodo (día y noche) para cada participante.

Además, todas las participantes respondieron encuestas que evalúan la sintomatología lo que permitió explorar correlaciones entre los índices y los síntomas.

Es así como se encontró una diferencia significativa ( $p=0.046$ ) en la diferencia de la potencia espectral de bajas frecuencias entre la noche y el día en las pacientes con FM en comparación con las mujeres sanas donde esta diferencia no fue significativa. Además, se encontraron correlaciones positivas entre esta diferencia (noche-día) con la mayoría de las encuestas realizadas. Esta diferencia encontrada en el comportamiento de LF está relacionada significativamente con los índices subjetivos del sueño medidos con las encuestas analizadas en este trabajo.

Sobre la segunda pregunta de investigación, concluimos que no existe una diferencia en las variaciones del exponente de escalamiento entre ambos grupos. Por lo tanto, se rechaza la correspondiente hipótesis planteada. Así que, a partir del estudio aquí planteado, no se identificó alguna diferencia en las etapas del sueño entre pacientes y mujeres sanas.

## Índice

<b>1. Antecedentes</b> .....	8
1.1 <i>Fibromialgia</i> .....	8
1.2 <i>Estructura del sueño</i> .....	9
1.3 <i>Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV)</i> .....	10
1.3.1 <i>HRV y Fibromialgia</i> .....	11
1.3.2 <i>HRV y el sueño</i> .....	12
<b>2. Planteamiento del problema</b> .....	13
<b>3. Objetivos</b> .....	14
3.1 <i>Objetivo general</i> .....	14
3.2 <i>Objetivo complementario</i> .....	15
<b>4. Hipótesis</b> .....	15
<b>5. Metodología</b> .....	15
5.1 <i>Diseño de estudio</i> .....	15
5.2 <i>Participantes</i> .....	15
5.3 <i>Variables clínicas y síntomas</i> .....	16
5.4 <i>Sobre los detalles de la adquisición</i> .....	16
5.5 <i>Preprocesamiento</i> .....	17
5.6 <i>Sobre el análisis de datos</i> .....	24
5.7 <i>Sobre análisis estadístico</i> .....	25
<b>6. Resultados</b> .....	26
6.1 <i>Características generales</i> .....	26
6.2 <i>Resultados del análisis espectral de la HRV</i> .....	29
6.3 <i>Resultado del análisis del componente de escalamiento <math>\alpha 1</math></i> .....	32
<b>7. Discusión</b> .....	33
7.1 <i>Sobre el Ajuste del Filtro Adaptativo</i> .....	33
7.2 <i>Sobre el análisis Espectral de la HRV</i> .....	33
7.3 <i>Sobre el análisis del componente de escalamiento <math>\alpha 1</math></i> .....	35
7.4 <i>Limitaciones</i> .....	36
<b>8. Perspectivas</b> .....	37
<b>9. Conclusiones</b> .....	38
<b>10. Referencias</b> .....	39

<b>11. Anexos</b> .....	45
11.1 Anexo 1 Revisión sistemática: "Perspectivas clínicas sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: una revisión sistemática de los últimos cinco años".....	45
11.2 Anexo 2: <i>Análisis Fluctuaciones sin tendencia y análisis de componentes espectrales</i> .....	51
11.2.1 <i>Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)</i> .....	51
11.2.2 <i>Análisis de componentes espectrales</i> .....	52
11.3 Anexo 3: <i>Tamaño del efecto</i> .....	53

## 1. Antecedentes

### 1.1 Fibromialgia

La fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada principalmente por dolor, fatiga crónica y problemas para dormir [1] que principalmente afecta a mujeres [2], [3]. Es considerada una enfermedad controversial debido a:

- a) La ausencia de biomarcadores para su diagnóstico. Y aunque ya se han explorado en saliva (con el cortisol) y en suero (a través de algunas citocinas), éstos no han sido identificados con una clara utilidad para tal efecto [4].
- b) Su condición multifactorial, con componentes biológicos, pero también psicológicos y sociales.

A pesar de estas controversias, es reconocida como una condición médica e identificada en la clasificación internacional de enfermedades [5], con criterio diagnóstico y evaluada a través de escalas de severidad [6], [7].

Algunos de los criterios diagnósticos utilizados son [1], [8], [9]:

- El criterio de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) de 1990, en el que se enfatiza la sensibilidad al dolor al presionarse en sitios anatómicos específicos [7].
- El criterio del ACR de 2010 que depende del reporte del paciente sobre la localización y extensión del dolor en conjunto a la suma de la severidad de tres síntomas: fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos; además de la evaluación de síntomas somáticos en general [6].
- El criterio del ACR de 2011 que incluye los criterios anteriores pero que además considera los síntomas de dolores de cabeza, dolores o calambres en el bajo abdomen y depresión durante los 6 meses previos [10].

Dentro de las debilidades de estos criterios encontramos que al menos un 25% de las personas afectadas con FM no cumplen en su totalidad con todos los criterios diagnósticos [9] y que, como una posible consecuencia de lo anterior, existe una demora en el diagnóstico oportuno de la enfermedad [11]. Por lo que además se utilizan encuestas de autopercepción en los pacientes para complementar y categorizar el diagnóstico [1]; estando entre las más utilizadas el Cuestionario de impacto de FM (FIQ por sus siglas en inglés) para complementar la sintomatología del diagnóstico [12].

Por otro lado, aún no se tiene claro la fisiopatología de esta enfermedad [13];, pero entre los aspectos que sí se conocen se tiene que:

- a) Los síntomas de la fibromialgia pueden estar relacionadas con [13]:
  - Factores genéticos ya que, algunos genes reguladores de dolor han sido considerados. También se han analizado polimorfismos de genes serotoninérgicos, dopaminérgicos y catecolaminérgicos [14].
  - Problemas en la inhibición endógena al dolor como resultado de cambios en el procesamiento central a las rutas sensoriales [15].

b) El procesamiento disfuncional del dolor puede estar influenciado por [13]:

- Exposición reiterada al estrés físico y psicológico.
- Respuestas endocrinas alteradas.
- Respuestas fisiológicas anormales en el sistema nervioso autónomo.

Así, con relación a la teoría de una posible disfunción del sistema nervioso autónomo [13], en el artículo [9] se plantea un criterio diagnóstico que incluye una evaluación de este sistema. Además, en la revisión [16], con la que se buscaba investigar el comportamiento de la rama simpática en 3 enfermedades, incluida la FM se encontró que, de un total de 70 artículos, 47 (67,14%) de los artículos abordados hablaban de una predominancia simpática, 4 (5,71%) de una parasimpática, 9 (12,8%) de no encontrar diferencias, y en 10 (14,29%) sí se encontraban diferencias; pero los estudios no estaban diseñados para determinar cuál era la predominancia autonómica.

### 1.2 Estructura del sueño

Existen dos grandes estados durante el periodo de sueño: el primero es aquel que se presenta con un movimiento rápido de los ojos (REM por sus siglas en inglés, rapid eye movement), y el segundo estado es en el que no se manifiestan movimientos rápidos de los ojos (NREM por sus siglas en inglés, non-rapid eye movement) [17]. El estado REM se caracteriza por una respuesta cardiaca con una predominancia del sistema simpático y, por su parte, en el estado NREM se identifica una respuesta cardiaca con mayor influencia del sistema parasimpático [18].

Además, según la guía de la asociación de la academia americana de la medicina del sueño [19] las etapas del sueño son cinco:

1. Etapa W (o estado de vigilia): Es la que va desde el estado de alerta total hasta la primera etapa de somnolencia [19].
2. Etapa NREM1 o de sueño ligero (5%): Es la etapa del sueño más ligera y empieza cuando más del 50 % de las ondas alfas electroencefalográficas son remplazadas por una actividad de baja amplitud y varias frecuencias [20]. Es el periodo de sueño ligero caracterizado por respiraciones y frecuencias cardíacas lentas, además de una relajación muscular [21]. Dura de 1 a 5 minutos y corresponde a un 5% del sueño total [20].
3. Etapa NREM 2 o de sueño profundo (45%): Es una etapa del sueño profunda donde el ritmo cardíaco, la respiración y la temperatura del cuerpo disminuyen. En esta etapa también se presenta mayor relajación muscular y menor actividad electroencefalográfica [21]. Se puede relacionar con la consolidación de la memoria. Dura alrededor de 25 minutos en el primer ciclo y se alarga en cada ciclo consecutivo. Equivale al 45% del sueño total [20].

4. Etapa NREM 3 o el de sueño más profundo: También conocido como “slow-wave” (SW) o de ondas lentas. Es en la que ocurren las menores frecuencias y las mayores amplitudes de las ondas electroencefalográficas, es también la etapa en la que la frecuencia respiratoria y cardíaca alcanzan los valores más bajos [21]. Y es la etapa en la que es más difícil despertar. A medida que se envejece las personas gastan más tiempo en N2 que en N3. Es la etapa en donde se reparan los tejidos, se regenera hueso y musculatura. Además, es en la que se fortalece el sistema inmune [20].
5. Etapa R o REM: El estado REM no se considera una etapa de sueño donde se descanse, se manifiesta regularmente antes de que se reinicie un nuevo ciclo de sueño, aquí la frecuencia respiratoria es más errática e irregular, por su parte la frecuencia cardíaca es la más alta. La mayoría de los sueños que se llegan a recordar al despertar suceden en esta etapa [20], [21].

### *1.3 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV).*

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV por sus siglas en inglés, heart rate variability) es un método no invasivo que permite observar y evaluar, a partir de la respuesta cardíaca cronotrópica, la modulación del sistema nervioso autónomo (SNA) [22], [23]. Las herramientas utilizadas para el análisis de la HRV, incluyendo la definición de herramientas dadas por la “Guidelines of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology” [22] y las técnicas de análisis posteriores [24] se pueden agrupar en 3 categorías: las del dominio del tiempo (métodos estadísticos y geométricos), las del dominio de la frecuencia (para registros o series de periodo largo y corto plazo) y las no lineales (incluyendo al análisis de fluctuaciones sin tendencia).

Con relación a los tipos de herramientas de la HRV, durante mis estudios de maestría, en la asignatura de Temas Selectos de Ingeniería Biomédica II, se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en los últimos 5 años. En ésta se tuvo como objetivo encontrar las enfermedades estudiadas, las herramientas utilizadas y el tipo de interpretación generada a partir de los análisis de la HRV. Como resultado, se encontró que existe una gran cantidad de artículos que utilizan una batería de herramientas de análisis de la HRV sin una previa interpretación o selección de los tipos de herramientas más apropiados para sus propios objetivos o preguntas de investigación planteadas. Así los tipos (y alcances) de las interpretaciones estaban dirigidos por los hallazgos puntuales encontrados con una gran cantidad de valoraciones, por lo que se considera que en general los artículos recientes presentan complicaciones en las conclusiones derivadas de sus resultados. (Ver los detalles y conclusiones de esta revisión sistemática en el Anexo 1).

Por este motivo, en este trabajo se utilizaron dos tipos específicos de herramientas: en primer lugar, las herramientas espectrales aplicadas al análisis de la HRV, las cuales permiten explorar a través de los componentes de alta frecuencia (HF por sus siglas en inglés) las respuestas cardíacas asociadas a la actividad parasimpática, y los componentes de baja frecuencia (LF por sus siglas en inglés)

vinculados predominantemente a la respuesta simpática y parasimpática [25], [26]. En segundo lugar, una herramienta no espectral, como lo es el estudio de las propiedades de escalamiento, obtenidas con el análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA por sus siglas en inglés) que permite identificar las correlaciones de corto ( $\alpha_1$ ) y largo ( $\alpha_2$ ) plazo, a través del estudio del comportamiento de una ley de potencia (o escalamiento) en diferentes escalas temporales, sin ser éstas afectadas por tendencias o la no estacionalidad en las series estudiadas [24].

### 1.3.1 HRV y Fibromialgia

La HRV ha sido uno de los análisis realizados para evaluar e identificar a la disautonomía en los pacientes con fibromialgia. Es así como en la revisión [27], basados en artículos que evaluaban la FM a partir de análisis espectral, concluyeron que la FM generalmente tiene una disfunción autonómica, una desorganización en el balance entre los sistemas simpáticos y parasimpáticos y una respuesta autonómica disminuida al estrés agudo.

Por otro lado, en el artículo [28] los autores evalúan a través de un análisis de fluctuaciones sin tendencia, que el componente de escalamiento  $\alpha_1$  en las mujeres con FM presentan un valor mayor que los controles, lo que sugiere un comportamiento más rígido del SNA. Siguiendo con estudios realizados de fractalidad, en el artículo [29], se realizó un análisis multifractal con el que se compararon a mujeres sanas con mujeres con FM y se encontró que las mujeres con FM muestran una disminución de la no linealidad y anticorrelaciones más fuertes en las fluctuaciones del período cardíaco.

Además, la HRV también ha sido utilizada para evaluar esta presunta disautonomía con la gravedad y variedad de síntomas, como en el artículo [30] en el que los autores ocuparon encuestas de autopercepción (Ej. FIQ) para evaluar los síntomas de FM relacionándolos con medidas de la HRV obtenidas con los análisis temporales como lo son la media de los tiempos entre intervalos RR ( $RR_{medios}$ ), la raíz cuadrática media de las diferencias entre la duración de latidos cardíacos consecutivos normales (RMSSD) y la desviación estándar de los intervalos R-R normales (SDNN). A partir de estas relaciones, generaron un agrupamiento de tres categorías: la primera con aquellos que tienen la HRV y la respuesta al estrés similar entre FM y control, la segunda es donde hay menor HRV con una ansiedad mayor y con síntomas algo elevados de depresión y un tercer grupo, cuya HRV es menor y presentan una ansiedad y depresión altas.

El estudio de la fibromialgia con el HRV no solo ha estado orientado a entender la fisiopatología subyacente de la enfermedad y su vinculación a los síntomas, también se ha utilizado esta herramienta como un posible tratamiento como lo plantea en la revisión [31], en la que se analizaron artículos que incluyen la HRV como una retroalimentación para tratar la fibromialgia a partir de técnicas visuales y entrenamiento a los pacientes con fibromialgia y otras enfermedades relacionadas a dolores crónicos.

También se ha utilizado la HRV como un evaluador de un tratamiento a partir del considerar que la disautonomía en la fibromialgia se basa en una modulación disfuncional del tracto solitario del núcleo medial dorsal que produce una sensibilidad disminuida del barorreflejo [32]. En este artículo los autores pusieron a prueba, a partir de estímulos nocivos y no nocivos sincronizados con el ciclo de reinicio del barorreflejo cardiaco, un tratamiento para reducir la percepción del dolor en los pacientes con FM. Para medir los efectos de este tratamiento midieron entre otras cosas a la HRV, en donde uno de los principales hallazgos fue que se generó un incremento del componente de HF en los pacientes con FM que no ocurre en los controles.

### 1.3.2 *HRV y el sueño*

En la revisión [33], se plantea que la HRV ha sido utilizada para entender qué sucede con los cambios autonómicos durante las etapas del sueño, para entender los efectos de desórdenes de respiración en el sueño, de los movimientos periódicos de las extremidades, así como para entender o indagar acerca del insomnio.

Sobre los cambios autonómicos durante las etapas del sueño, en la revisión [34] se concluye que, en adultos sanos el SNA regula de formas totalmente diferentes durante los periodos despierto, el SW y REM, planteándose que el análisis de las variaciones entre latidos con métodos estadísticos permite estimar los estados del sueño basados en las diferencias de la regulación del SNA.

En general, se plantea que la HRV disminuye progresivamente durante los estados de NREM y se incrementa en REM, lo que coincide con la disminución del control vagal del ritmo cardiaco en NREM y que se incrementa el del sistema simpático durante la etapa REM [33].

Por otro lado, la HRV ha sido utilizada para complementar los análisis de enfermedades del sueño, principalmente la apnea [35], pero también como reflejo de los cambios autonómicos relacionados a las personas que suelen tener privación del sueño[36] o que trabajan en turnos de noche.

También se han realizados estudios sobre la relación entre el sueño y la salud autonómica, como en el artículo [37] que encontró una correlación negativa entre el componente espectral de LF y la eficacia del sueño.

## 2. Planteamiento del problema

Se ha estudiado que durante los periodos nocturnos asociados al sueño las personas con FM mantienen una predominancia de la respuesta cardiaca al sistema simpático, la cual puede significar que existe tanto una hiperactividad general del sistema simpático, una menor actividad parasimpática, o incluso ambas [38].

En la revisión sistemática [39] se analizaron 34 estudios realizados referentes al sueño y a la fibromialgia (de ellos solo 10 incluyeron polisomnografía). En ésta se concluyó que las mujeres con FM tienen un sueño escaso e insuficiente, una gran cantidad de despertares y que tienen indicadores que sugieren un sueño menos eficiente, siendo éste más ligero y fragmentado. Sin embargo, la evidencia no podría confirmar la importancia de la estructura del sueño en la fisiopatología o presencia de los síntomas de la FM. A pesar de esto, se ha señalado que en estos pacientes existe una posible relación recíproca entre dormir mal y los síntomas de dolor o rigidez [40] que podría en consecuencia ser explicada por una disfunción del SNA o una modificación en las etapas del sueño.

En un estudio previo [41] los autores utilizaron a la relación de potencias espectrales noche/día en los parámetros de LF y HF como índices de la actividad simpática y parasimpática, respectivamente, para comparar la modulación autonómica entre sujetos control y pacientes con apnea obstructiva del sueño. Encontraron que no hay diferencias significativas entre el día y la noche en sujetos control, presentando estas relaciones (HF noche/ HF día y LF noche/ LF día) valores cercanos a 1. Mientras que en pacientes con apnea del sueño estas relaciones fueron mayores a 1, siendo la relación HF noche/ HF día la que presentaba valores más alejados a 1. Esto planteó que en el caso de los pacientes con apnea se presenta una mayor respuesta cardiaca al sistema parasimpático durante la noche.

Por otro lado, los análisis lineales y no lineales de la HRV podrían ser aproximaciones confiables para evaluar cambios en la modulación cardiaca autonómica durante periodos de sueño tanto en personas sanas como con algunas patologías [42]. Incluso se han explorado los posibles métodos para estimar las etapas del sueño a partir de las diferencias en la regulación del sistema nervioso usando señales cardiorrespiratorias como alternativa a los métodos convencionales como la polisomnografía [43]. Es así que, derivado de los estudios basados en la HRV durante los periodos nocturnos asociados al sueño, se han encontrado variaciones de los patrones de la actividad autonómica entre los estados NREM y REM en las dinámicas cardiacas del SNA en sujetos sanos. Los estados NREM están asociados a un incremento gradual de la modulación parasimpática expresada por un incremento del componente de HF y una disminución del componente de LF. Por otro lado, en las etapas REM existe una disminución total de la HRV y de la potencia en HF en conjunto con un aumento de la LF en el periodo REM, lo que se asociaría a un aumento en la modulación cardiaca simpática [42]. Sobre la estructura del sueño evaluada desde la HRV con el DFA, se encontró en personas sanas un valor más alto del exponente de escalamiento  $\alpha_1$  en los estados REM que en los estados NREM [44]. Incluso, los valores del índice  $\alpha_1$  suavizado a partir de su

obtención en segmentos consecutivos pueden ser indicadores para diferenciar estados o incluso etapas del sueño [45].

En contraste a lo que ocurre en personas sanas, en pacientes con FM evaluados durante el periodo nocturno, los valores de  $\alpha_1$  son mayores y con menor variación que en personas sanas, lo que sugiere que en la FM existe una respuesta cardíaca con una dinámica más rígida del SNA [28]. Aunque en este último estudio no se evaluaron las etapas del sueño, los posibles comportamientos más invariantes de  $\alpha_1$  podrían sugerir que no existen las diferencias estructurales entre los estados NREM y REM que sí presentan los sujetos sanos. Siguiendo con esto, en un meta-análisis [46], a partir de 19 estudios de polisomnografía, se encontró que existe un mayor porcentaje en la etapa NREM1 de sueño y un menor porcentaje en la etapa NREM3 en las personas con FM en comparación con controles sanos. Sin embargo, los autores reportan que las dificultades del sueño en pacientes con FM parecerían ser mejor evaluadas de forma subjetivas en comparación a índices objetivos del sueño. Cabe destacar que este meta-análisis no evaluó a la HRV o la disautonomía en el sueño, por lo que ésta podría ser útil como una herramienta que podría medir de forma más rigurosa aquellos índices subjetivos sobre la baja eficiencia del sueño.

Así, a partir de lo antes mencionado, 1) utilizando el método planteado en el artículo [41], para pacientes con apnea obstructiva del sueño, 2) basándose en el antecedente de una variación secuencial del  $\alpha_1$  del estudio [45] para diferenciar estados del sueño; y 3) con el propósito de buscar indicios de modificaciones en los estados del sueño o en posibles modificaciones de sus dinámicas autonómicas producidas por la fibromialgia, se plantearon para esta indagación las siguientes preguntas de investigación:

- I. ¿Existen diferencias de la relación o índice noche/día de alta y baja frecuencia de la HRV en mujeres con fibromialgia en comparación con mujeres sanas?
- II. ¿Existe una menor variación en el valor  $\alpha_1$  de la HRV en mujeres con fibromialgia durante los periodos nocturnos en comparación con las mujeres sanas?

Para abordar estas preguntas se plantearon entonces los siguientes objetivos e hipótesis para esta investigación.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Caracterizar las diferencias de los índices de las potencias espectrales noche/día de alta y baja frecuencia en la HRV de mujeres con FM en comparación con mujeres sanas.

### 3.2 Objetivo complementario

Evaluar la diferencia en la variación de  $\alpha_1$  durante periodos nocturnos en la HRV de mujeres con FM y compararla con la variación en mujeres sanas.

## 4. Hipótesis

- I. El índice noche/día de baja frecuencia de la HRV es mayor a 1 en mujeres con fibromialgia en comparación con las mujeres sanas cuyo valor es cercano a 1.
- II. La variación del  $\alpha_1$  de la HRV a lo largo del periodo nocturno es menor en mujeres con FM en comparación con dicha variación para las mujeres sanas.

## 5. Metodología

### 5.1 Diseño de estudio

Retrospectivo, comparativo, transversal, observacional.

### 5.2 Participantes

Los datos se obtuvieron en un estudio previo [38] y en otro trabajo doctoral realizado en Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez [47], correspondientes a un total de 44 mujeres [48] con FM y 50 sanas que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

#### *Grupo de mujeres con FM:*

- *Diagnóstico de FM según la guía del Colegio Americano de Reumatología [7].*
- *En edad fértil, entre 18 y 50 años.*
- *Que no estuvieran en la fase de menstruación de su periodo menstrual.*
- *Sin comorbilidades.*

#### *Grupo de mujeres sanas:*

- *Para cada una de las pacientes se buscó un caso control de edad similar ( $\pm 2$  años).*
- *Que no estuvieran en la fase de menstruación de su periodo menstrual.*
- *Sin comorbilidades.*
- *Que se consideraran a sí mismas sanas para una posterior evaluación clínica realizada por una experta*

### 5.3 Variables clínicas y síntomas

Para evaluar las variables clínicas y síntomas de las participantes en los estudios previos realizados, se solicitó a las participantes completar las versiones en español de estos 3 cuestionarios:

- Cuestionario de impacto de FM (FIQ por sus siglas en inglés) [12]: Mide el impacto general de FM en varios elementos; por ejemplo, nivel de dolor, fatiga, problemas en el dormir y estrés fisiológico. Con una escala FIQ total de 0-100, siendo los valores más altos los correspondientes al mayor impacto o severidad. En este trabajo se utilizarán además las subescalas específicas de este cuestionario relacionadas con el dolor (FIQdolor) y el sueño (FIQsueño).
- Escala de la función del sistema nervioso autónomo (COMPASS por sus siglas en inglés) [49]: Mide síntomas relacionados a nueve dimensiones de la función autonómica: secreto-motor, urinario, gastrointestinal, pupilo-motor, vasomotor, sueño, síncope, ortostático y disfunción sexual masculina (que en este caso no se incluyó). El peor puntaje es de 170 para mujeres, con un puntaje de 10 correspondiendo a valores normales. Para un subgrupo de 50 participantes correspondientes al primer estudio se midió también el índice específico relacionado al sueño “COMPsleep”.
- Escala médica de resultados de estudios del sueño (MOS por sus siglas en inglés) [50]: Mide 6 dimensiones del sueño: inicio, conservación, cantidad, que sea suficiente, somnolencia y discapacidad respiratoria. Con una escala de 0-100, siendo los valores más altos los que reflejan condiciones más desfavorables. Esta escala solo se evaluó en el subgrupo de 50 participantes.

Debido a que las participantes de este trabajo provienen de dos investigaciones previas diferentes, algunas de los cuestionarios mencionados se consideraron únicamente para el subgrupo de 50 participantes correspondientes al primer estudio [38].

### 5.4 Sobre los detalles de la adquisición

Para la adquisición del electrocardiograma en mujeres sanas y con FM en los estudios previos mencionados se utilizó un monitor Holter (modelo DMS-307) que registra 3 derivaciones ortogonales con una frecuencia de muestreo de 128 Hz y una resolución del convertidor A/D de 10 bits. La identificación de latidos y la clasificación fueron realizados automáticamente por un programa diseñado para esas grabaciones Holter (Premier 11, Meigaoyi Inc). Los intervalos espurios (no relacionados con la actividad del nodo sinoauricular) originados ya sea por latidos ectópicos o por artefactos fueron detectados y sustituidos por valores interpolados de los intervalos normales entre ondas R consecutivas usando un filtro adaptativo [51], [52].

### 5.5 Preprocesamiento

En un inicio se tuvo un total de 94 series de tiempo de fluctuaciones de los intervalos de los latidos cardiaco, con una duración de 24 horas (44 sanas y 50 con FM). Para cada registro se dividió y se calculó el error por segmento (cantidad de valores cambiados o corregidos en la serie original por el filtro adaptativo) en periodos de 1 hora, siendo ésta la primera exploración de los datos para definir los periodos de día y noche que fueron requeridos en esta investigación. A partir de esto, en la Tabla 1 se muestra el porcentaje de error promedio por hora de todas las 94 series disponibles.

Horas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Promedio del porcentaje de error	3.51%	3.64%	3.98%	4.26%	3.84%	4.38%	4.65%	4.44%	4.47%	4.00%	4.54%	4.20%
Horas	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Promedio del porcentaje de error	4.05%	5.38%	5.86%	3.97%	3.91%	3.72%	3.95%	3.89%	3.82%	4.03%	3.65%	3.87%

*Tabla 1 Promedio del porcentaje de error de los intervalos RR espurios por hora identificados por el filtro adaptativo*

Al observar los resultados y con el fin de evitar las horas en las que un mayor porcentaje de error promedio y las horas de comida, se definió como el periodo de día para el análisis a las horas transcurridas entre las 8:00 a las 11:00 y de las 16:00 a las 19:00 horas. Mientras que para el periodo nocturno se consideró a las horas transcurridas entre las 00:00 y las 06:00 horas.

El siguiente paso fue segmentar ambos periodos (diurno y nocturno) en ventanas de 5 minutos [53] a las que a su vez se les calculó su propio porcentaje de error. En este proceso, se encontraron 28 registros con menos del 60% de ventanas disponibles (una ventana no disponible era aquella que tenía más del 5% de error). En el desarrollo de la inspección visual de cada una de las ventanas por periodo y por participante, se hallaron dos inconvenientes adicionales:

- 1) Se encontraron en algunas series valores idénticos para los intervalos cardiacos consecutivos como lo muestra la Figura 1, identificándose que tanto las series originales, como las obtenidas con el filtro adaptativo presentaban este comportamiento.

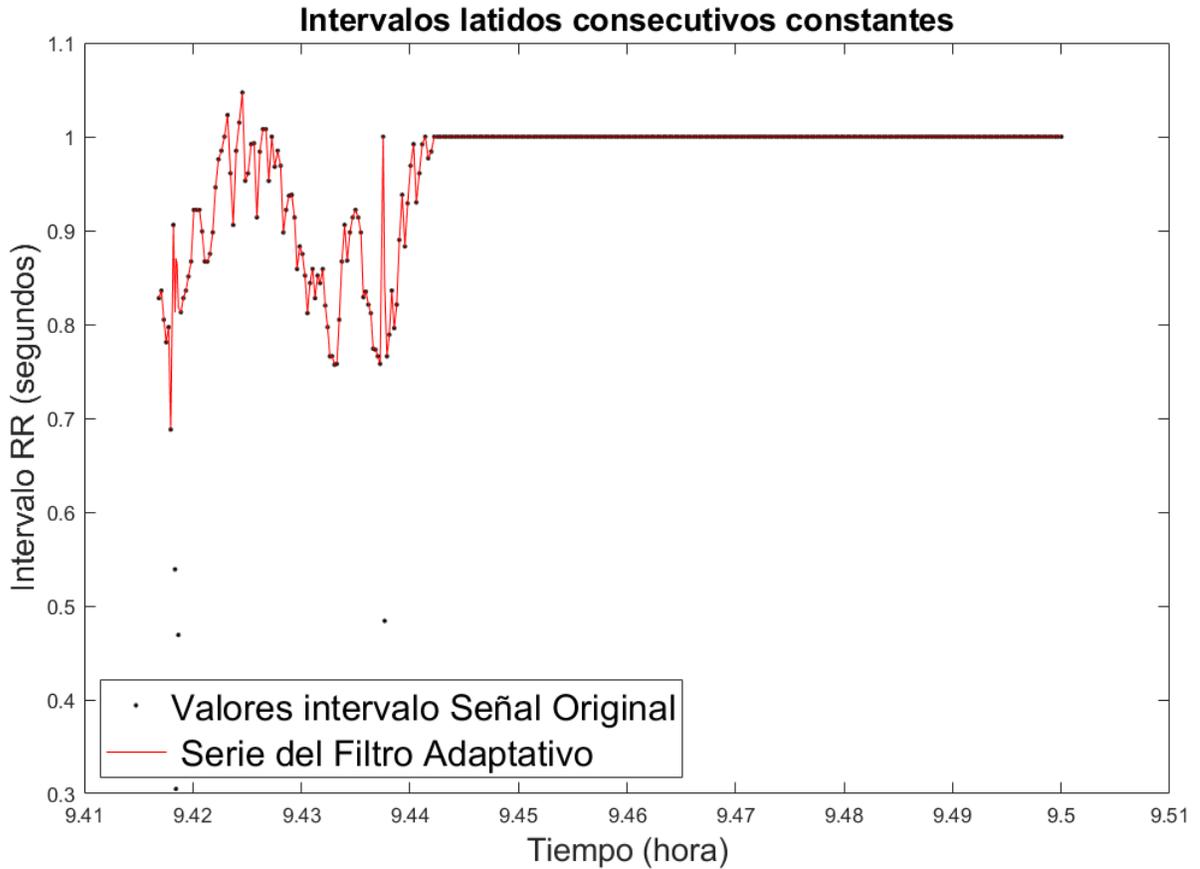


Figura 1: Ejemplo de intervalos de latidos consecutivos constantes, en una ventana de 5 minutos

Por lo tanto, se desarrolló un procedimiento que permitió eliminar las ventanas que tuvieran un porcentaje mayor al 15% de valores constantes, como sería el caso de la ventana observada en la en la Figura 1. Además, para el caso de ventanas con valores constantes entre 6% y 15% del total de muestras, se eliminaron únicamente esos valores idénticos, como sería el caso que se ilustra en la Figura 2.

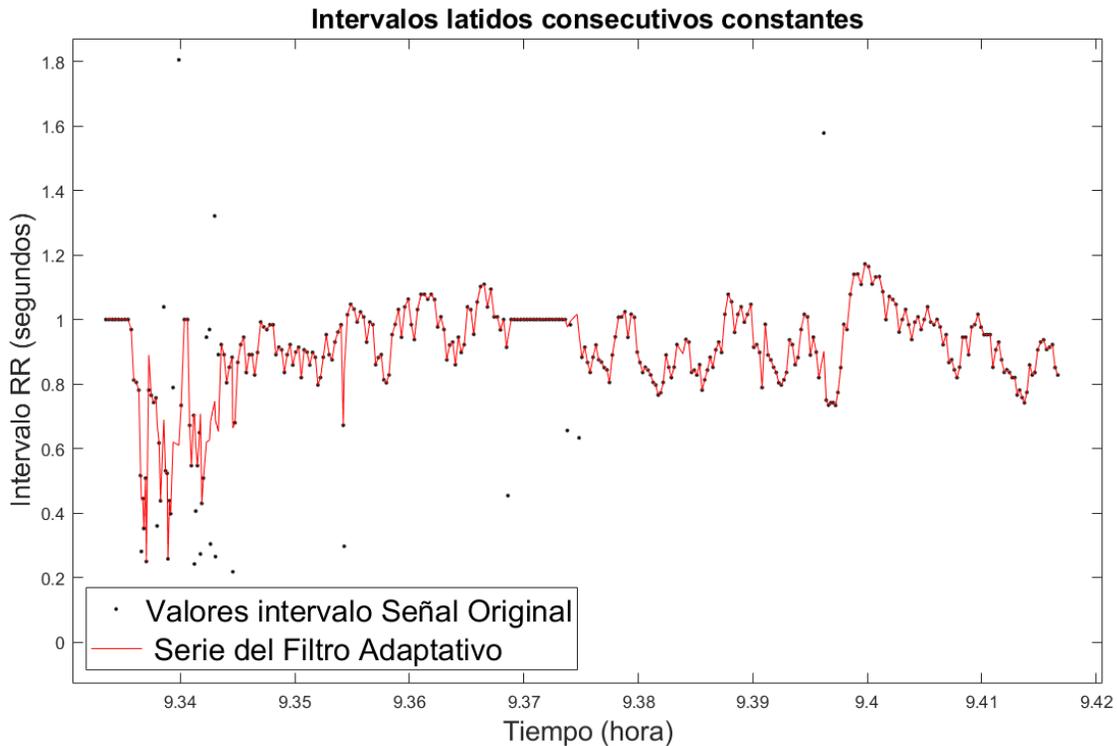


Figura 2: Segundo ejemplo de intervalos de latidos consecutivos constantes, en una ventana de 5 minutos

Con esto el algoritmo para filtrado y ajuste quedó de la forma que se esquematiza en la Figura 3:

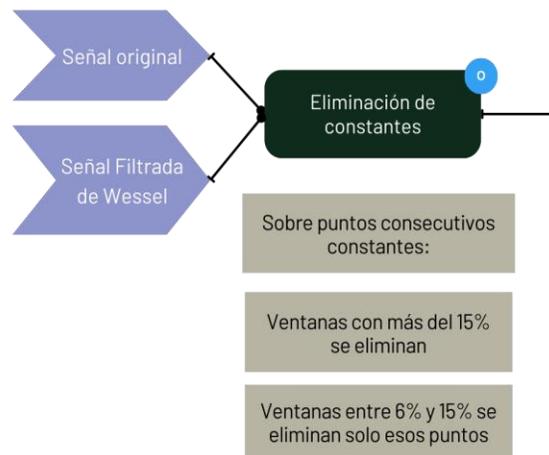


Figura 3: Esquema del procedimiento para eliminación de intervalos consecutivos constantes o idénticos

- 2) Se encontraron ventanas, sobre todo al explorar los periodos nocturnos, en las que el filtro adaptativo de Wessel y colaboradores [51], [52] usado para eliminar artefactos y latidos ectópicos aparentemente subestimaba los valores de la serie, como se observa en la Figura 4.

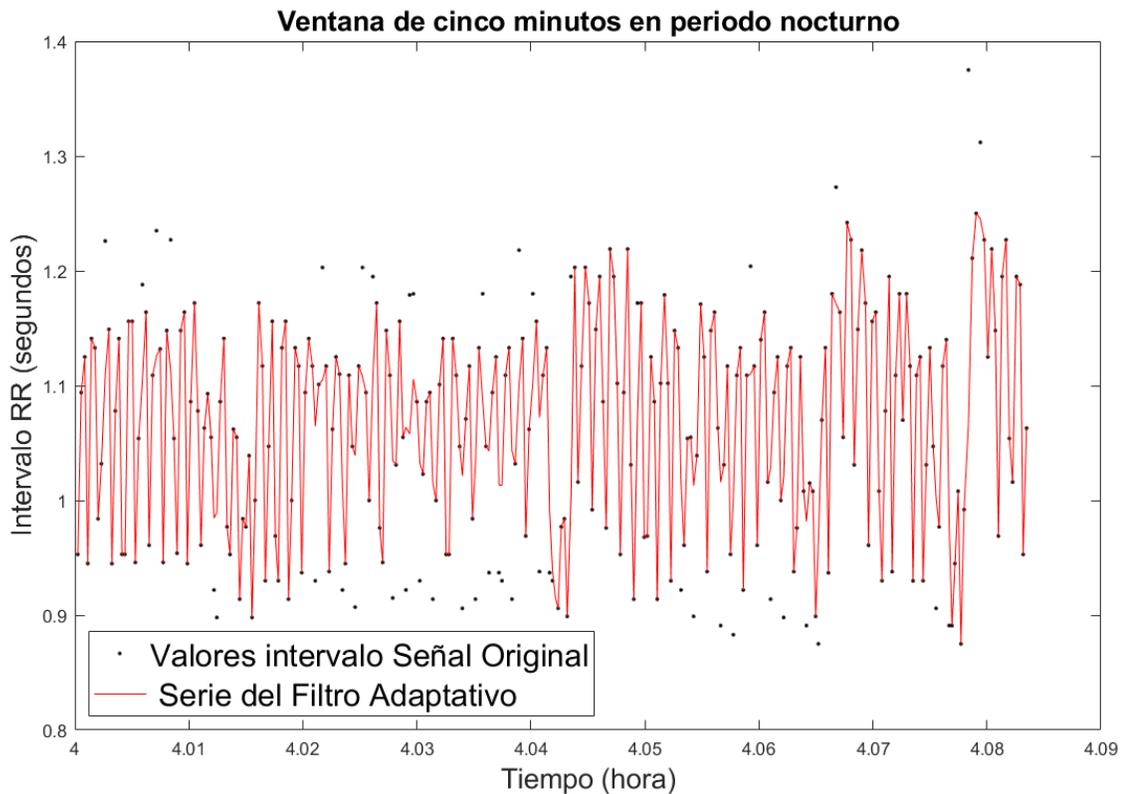


Figura 4: Ventana de 5 minutos periodo nocturno. En negro se señalan los valores o excursiones de los intervalos RR que presentaba la serie original y que dadas sus excursiones no necesariamente se asocian a artefactos o latidos ectópicos.

A partir de esto y con el objetivo de corregir los datos subestimados y, por lo tanto, recuperar registros de pacientes y la posible información perdida por esta subestimación, se desarrolló un algoritmo (Figura 5) que se basa en encontrar los valores discordantes a partir de los cuartiles en las diferencias entre las series (original y filtrada).

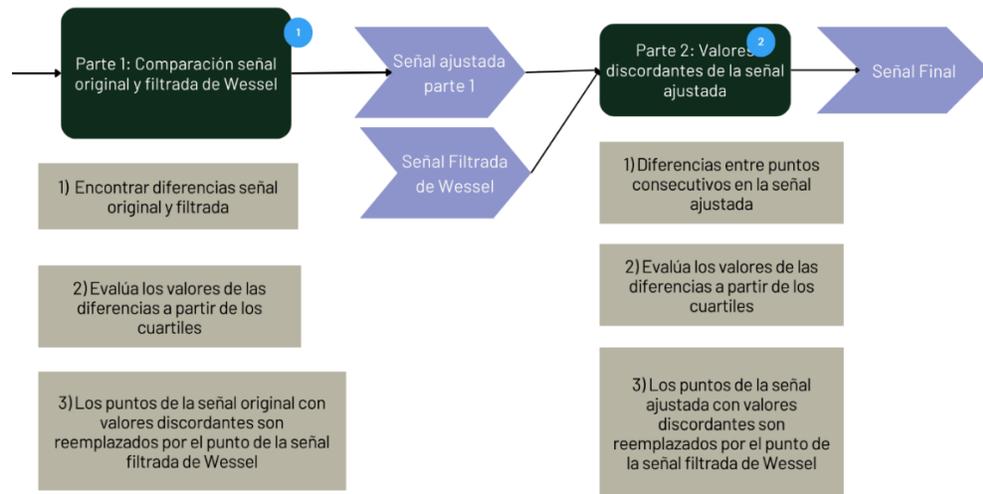


Figura 5: Esquema algoritmo de ajuste del filtro adaptativo de Wessel y colaboradores.

En primera etapa se hallan las diferencias entre ambas series, a éstas se les analizan los cuartiles y se encuentran sus valores discordantes, establecidos como los que son menores 1.5 veces el rango intercuartil con respecto al cuartil inferior (25%) y mayores 1.5 veces el rango intercuartil con respecto al cuartil superior (75%). Los puntos correspondientes a esos valores son cambiados de la serie original por la serie obtenida del filtrado por Wessel, así se obtiene la primera señal ajustada. En la segunda etapa se encuentran las diferencias en los intervalos consecutivos de la primera señal ajustada, éstas son evaluadas a partir de los cuartiles y se adquieren sus valores discordantes con el mismo criterio recién mencionado. Los puntos cuyas diferencias consecutivas correspondan a valores discordantes son reemplazados de la señal ajustada 1 por la serie filtrada con el algoritmo adaptativo de Wessel y colaboradores, obteniéndose finalmente así las series que finalmente fueron utilizadas para adquirir los índices planeados en esta investigación.

En la Figura 6 se observa con color rojo la parte de la serie que fue recuperada con este algoritmo en una ventana de un periodo nocturno.

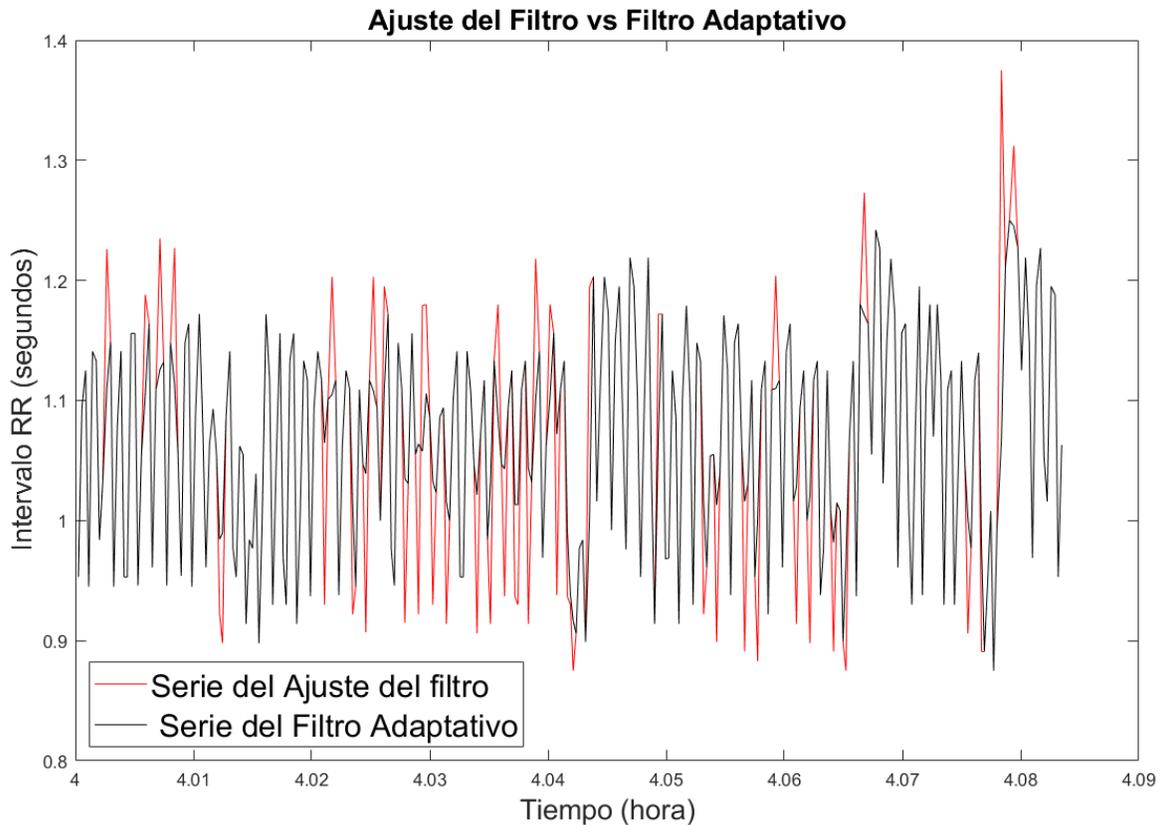


Figura 6: Comparación entre la serie con el ajuste del filtro (en rojo) y la serie filtrada (en negro) con el procedimiento de Wessel y cols [51], [52].

Además, con el ajuste del filtro también se obtuvieron los siguientes resultados:

- Se recuperaron las series de 11 participantes.
- Durante el día se rescataron un 2% promedio de ventanas.

Lo conseguido en específico por el ajuste del filtro adaptativo para los periodos nocturnos se señala en la Tabla 2:

	Con el filtro adaptativo de Wessel y cols.	Con el ajuste del filtro
Participantes con menos del 60% de las ventanas disponibles	20	0
Promedio de las ventanas disponibles	81%	96%

Tabla 2: Resumen de ganancias o recuperación con el ajuste del filtro en periodos nocturnos

En resumen, el preprocesamiento completo de las series de intervalos de los latidos cardiacos para ser analizados quedó esquematizado como se muestra en la Figura 7.

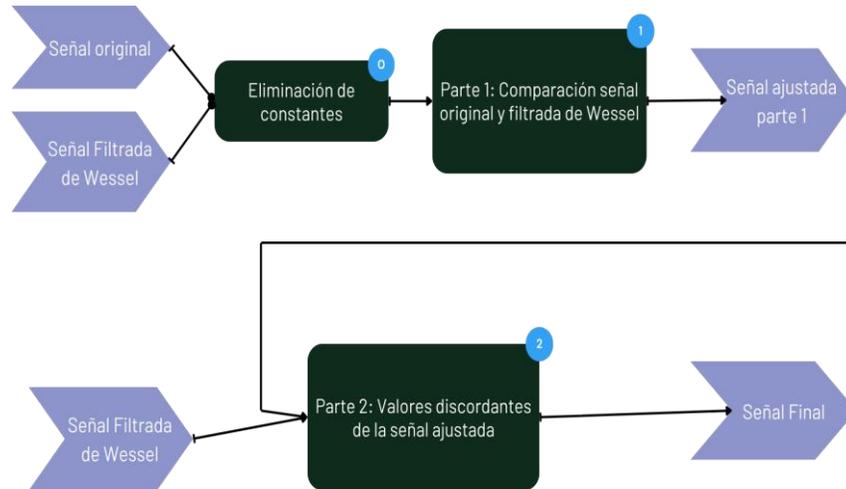


Figura 7: Esquema general del preprocesamiento

Después de corregir los resultados del filtro adaptativo de acuerdo con el procedimiento anterior y el algoritmo planteado, se volvió a calcular el error a cada una de las ventanas del conjunto inicial de series, quedando entonces finalmente eliminados únicamente las series de 15 participantes y un total para ser analizados de 79 casos (distribuidos en 35 Sanas y 44 con FM).

Para la preparación del análisis espectral, se eliminaron las ventanas con un error mayor al 5% para cada periodo. Se igualaron el número de ventanas para tener por participante la misma cantidad para cada periodo (día y noche). Finalmente, las series por participante abarcaron entre 8 horas y 12 horas.

Para el caso del análisis del DFA, los registros en las horas seleccionadas se segmentaron en ventanas de 300 intervalos de latidos consecutivos [53]. Esto para no generar un sesgo en la estimación del exponente de escalamiento por un número de datos desigual en las ventanas. Posteriormente se les realizó también el preprocesamiento señalado. Se eliminaron las ventanas con un error mayor a 5% para cada periodo. De igual forma, la duración de los registros entre participantes quedó entre 8 y 12 horas.

En la Figura 8, se muestra un esquema que engloba lo realizado en el preprocesamiento y adecuación de las series de tiempo con los intervalos RR de pacientes con FM y mujeres sanas.

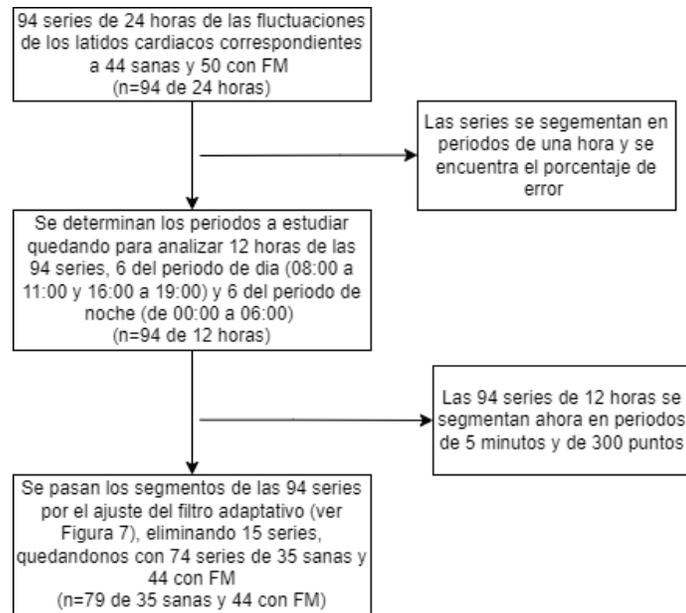


Figura 8 Esquema general de lo realizado en el preprocesamiento y adecuación de las series de tiempo con los intervalos de RR de pacientes con FM y mujeres sanas.

### 5.6 Sobre el análisis de datos

Para el objetivo principal se realizó un análisis espectral de corto plazo, siguiendo el método utilizado en [41]. Para esto se realizó en primer lugar un remuestreo de las series a una frecuencia de muestreo de 3Hz y se les quitó la tendencia lineal. Esto debido a que los intervalos RR de las series son adquiridas en instantes de tiempo irregulares [54]. Posteriormente se utilizó ventana de Hamming para evitar discontinuidades en los inicios y finales de las ventanas en el proceso de la estimación de la densidad potencia espectral con el método del periodograma de Welch. En esta densidad estimada se delimitaron las bandas de frecuencia, siendo la banda LF aquella comprendida entre 0.04-0.15 Hz y la banda HF correspondiendo a las frecuencias entre a 0.15-0.40 Hz [22].

Se obtuvo la media de todas las ventanas para cada periodo de tiempo (noche y día) y por participante de los componentes espectrales de alta y baja frecuencia. De esta forma se obtuvo el cociente (o relación de potencias espectrales) LF noche/ LF día, que se estableció como el índice de la actividad simpática y el cociente HF noche/ HF día, que se interpretó como el índice de la actividad parasimpática, con base a la propuesta planteada en [41]. Además, se evaluaron las diferencias entre los comportamientos de ambos componentes (HF y LF) entre la noche y el día. Obteniéndose así por persona los índices de  $HF_{prom-día}$ ,  $HF_{prom-noche}$ ,  $LF_{prom-día}$ ,  $LF_{prom-noche}$ ,  $LF_{prom-noche} / LF_{prom-día}$  (LF noche/ LF día en adelante para simplificar la notación),  $HF_{prom-noche} / HF_{prom-día}$  (HF noche/ HF día en adelante para simplificar la notación),  $\Delta HF$  ( $HF_{prom-noche} - HF_{prom-día}$ ) y  $\Delta LF$  ( $LF_{prom-noche} - LF_{prom-día}$ ).

Para el objetivo secundario, a las ventanas de 300 intervalos consecutivos se les realizó un análisis de DFA para obtener el exponente de escalamiento  $\alpha_1$  ( $4 < n < 11$ ) [55] relacionados con las correlaciones de corto plazo de cada una de las ventanas sin traslape, obteniéndose secuencias  $\alpha_1$  para cada sujeto y periodo [45]. Se calcularon la media y la varianza del conjunto de ventanas por periodo (día y noche) para cada participante. El Anexo 2 describe más información el cálculo del DFA y el análisis de componentes espectrales.

Además, se asociaron (con un análisis de correlación) los resultados obtenidos de las variables LF noche/ LF día, HF noche/ HF día,  $\Delta$ HF y  $\Delta$ LF con los resultados de los cuestionarios, buscando dar una explicación funcional a los valores obtenidos para las diferencias entre mujeres con FM y mujeres sanas.

### *5.7 Sobre análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico “Jamovi” en su versión 2.3.28 [56]. Para probar la distribución normal en los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias de los índices espectrales y el exponente de escalamiento  $\alpha_1$  entre pacientes FM y controles fueron evaluadas por t-test Student (distribución normal) o U-test Mann-Whitney (distribución no normal) según correspondiera. De la misma forma se evaluó el tamaño del efecto (para más información sobre tamaño del efecto revisar Anexo 3) utilizando la “d” de Cohen cuando se realizaron comparaciones vía t-test Student y correlación biseriada de rangos cuando se utilizó U-test Mann-Whitney. Además, se estimaron las correlaciones entre los cuestionarios realizados y los índices espectrales a través de la Rho de Spearman.

Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ .

## 6. Resultados

### 6.1 Características generales

La distribución de ambos grupos, sus medianas y rangos y la comparación entre grupos en las características de edad, altura, peso, índice de masa corporal (IMC) y puntos de dolor se muestran en la Tabla 3. En ésta se muestra que existe una diferencia significativa entre los grupos en los puntos de dolor y en el IMC. Tanto la edad como la altura y el peso no presentan diferencias significativas entre grupo.

Característica		Normalidad (valor de p)	Mediana (25%-75%)	Prueba U de Mann-Whitney (valor de p)
Edad	Pacientes FM	0.036	34 (26 - 42.3)	0.871
	Sanas	0.03	32 (26 - 41.5)	
Altura	Pacientes FM	0.003	160 (156 - 164)	0.508
	Sanas	<0.001	159 (155 - 163)	
Peso	Pacientes FM	0.068*	59.5 (54 - 67.3)	0.121
	Sanas	0.004	64 (59 - 69.5)	
IMC	Pacientes FM	0.034	23.3 (22.7 - 26.5)	0.03
	Sanas	0.589*	25.6 (23.8 - 27.1)	
Puntos de dolor FM	Pacientes FM	<0.001	18 (16 - 18)	<0.001
	Sanas	<0.001	3 (1 - 4)	

Tabla 3 Comparación características generales entre grupos. (\*) son valores que presentan normalidad, pero ya que su grupo comparación presenta no normalidad también se le presenta su mediana y los cuartiles 25%-75%.

Además, en la Tabla 4 se muestran la distribución de ambos grupos, sus medianas y rangos y la comparación entre grupos de los cuestionarios realizadas. Se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en todos los cuestionarios analizados.

Cuestionarios	Grupo	Normalidad	Mediana (25%-75%) o media $\pm$ DE	Prueba U de Mann-Whitney
FIQ	Pacientes FM	0.011	63.4 (51.5 - 68.1)	<0.001
	Sanas	<0.001	5.06 (2 - 9.91)	
FIQdolor	Pacientes FM	0.006	7.4 (5.47 - 8.85)	<0.001
	Sanas	<0.001	0 (0 - 1)	
FIQsleep	Pacientes FM	<0.001	8.65 (7.1 - 9.83)	<0.001
	Sanas	<0.001	0.7 (0.05 - 3.2)	
COMPASS	Pacientes FM	0.321*	47.6 (39.2 - 64.4)	<0.001
	Sanas	0.022	12 (5.66 - 21.9)	
COMPsleep	Pacientes FM	0.038	2.25 (2.25 - 4.5)	<0.001
	Sanas	<0.001	0 (0 - 1.31)	
MOS-SS	Pacientes FM	0.788*	62.6 $\pm$ 12.5	<0.001
	Sana	0.092*	17 $\pm$ 9.13	

Tabla 4 Comparación entre grupos de los resultados de los cuestionarios. (\*) son valores que presentan normalidad. En el caso que su grupo comparación impliquen no normalidad también se le presenta su mediana y los cuartiles 25%-75%. En el caso del MOS-SS la diferencia fue evaluada con t-Student debido a que ambos grupos tenían una distribución normal.

Por otro lado, en la Figura 9 y Figura 10, se muestra un ejemplo con ventanas de una mujer sana y de una paciente con fibromialgia, respectivamente, con el correspondiente análisis de componentes espectrales en los periodos de noche y día.

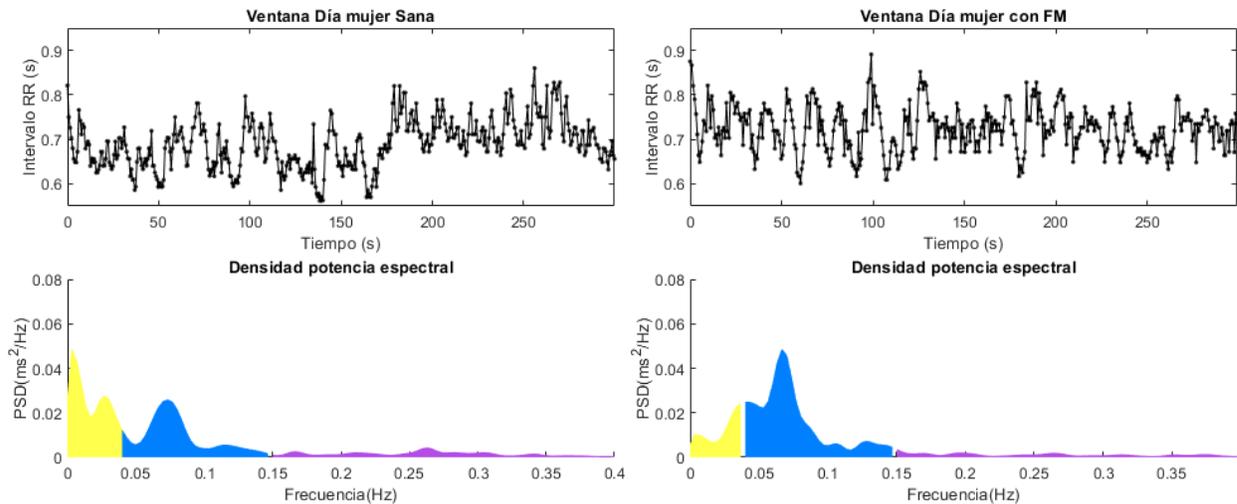


Figura 9 Análisis de una ventana de día de una mujer sana y de FM. En los paneles superiores se muestran las series de tiempo de los intervalos RR en dichas ventanas y en los paneles inferiores el comportamiento de la densidad de la potencia espectral. Siendo el amarillo las frecuencias muy bajas, la azul las bajas frecuencias y las moradas las clasificadas como altas frecuencias.

La Figura 9 muestra un ejemplo de las diferencias entre los componentes espectrales del día entre una mujer sana y una mujer con FM, en específico se muestra una mayor densidad de potencia de baja frecuencia, que puede ser asociada con la respuesta cardiaca cronotrópica del sistema simpático, en las mujeres con FM en comparación con las sanas.

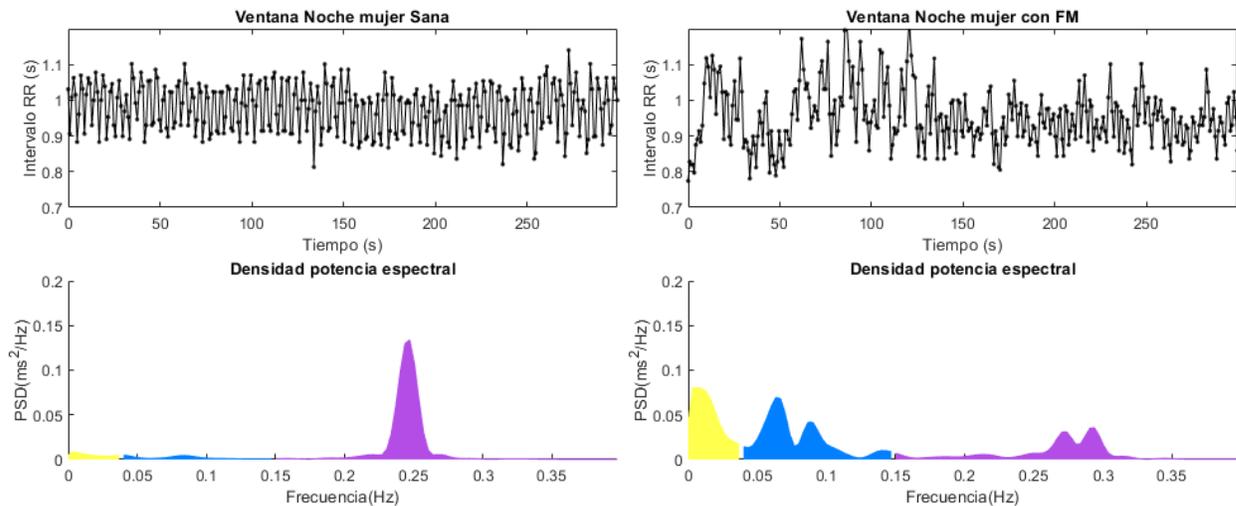


Figura 10. Análisis de una ventana de noche de una mujer sana y de FM. En los paneles superiores se muestran las series de tiempo de los intervalos RR en dichas ventanas y en los paneles inferiores el comportamiento de la densidad de la potencia espectral. Siendo el amarillo las frecuencias muy bajas, la azul las bajas frecuencias y las moradas las clasificadas como altas frecuencias.

La Figura 10 muestra un ejemplo de las diferencias entre los componentes espectrales de la noche entre una mujer sana y una mujer con FM, en específico se muestra una mayor densidad de potencia de alta frecuencia, relacionada con la respuesta cardiaca cronotrópica del sistema parasimpático, en las mujeres sanas en comparación con las mujeres con FM. Además, la ventana de la mujer con FM muestra una mayor densidad de potencia de baja frecuencia que la de alta.

En las Figura 11 y Figura 12, se muestra un ejemplo de ventanas de una mujer sana y de paciente con fibromialgia, respectivamente, con su correspondiente análisis de componente del escalamiento en los periodos de noche y día. En la Figura 11 se muestra un ejemplo del exponente de escalamiento  $\alpha_1$  de las ventanas del periodo de día en una mujer sana y una mujer con FM, en el que se observa que no existe una gran diferencia entre ambas. Por el contrario, en la Figura 12, cuando se realiza la misma comparación pero en una ventana de noche se aprecia que la mujer sana presenta un exponente de escalamiento  $\alpha_1$  con un comportamiento correlacionado, mientras que la de la mujer con FM tiene un comportamiento más aleatorio o irregular.

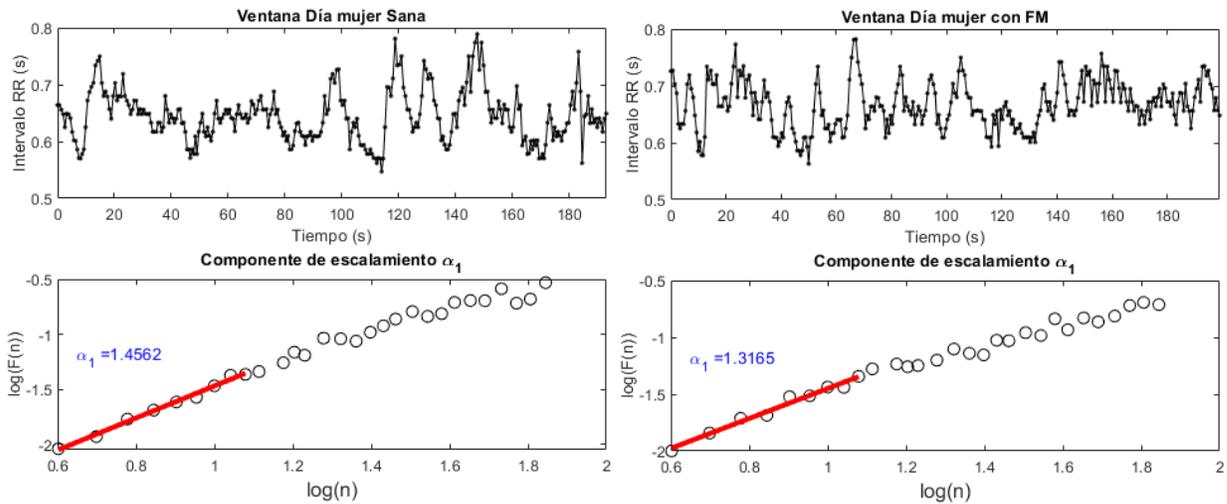


Figura 11 Análisis de una ventana de día de una mujer sana y de FM. En los paneles superiores se muestran las series de tiempo de los intervalos RR en dichas ventanas y en los inferiores la obtención del exponente de escalamiento  $\alpha_1$  a través del análisis de fluctuaciones sin tendencia.

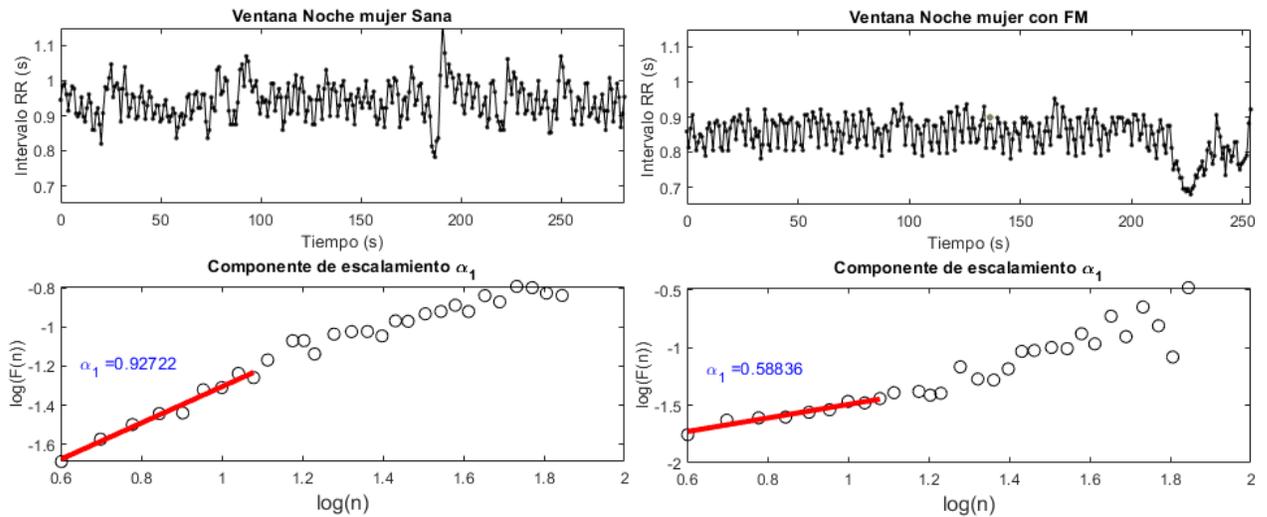


Figura 12 Análisis de una ventana de noche de una mujer sana y de FM. En los paneles superiores se muestran las series de tiempo de los intervalos RR en dichas ventanas y en los inferiores la obtención del exponente de escalamiento  $\alpha_1$  a través del análisis de fluctuaciones sin tendencia.

## 6.2 Resultados del análisis espectral de la HRV

Los resultados de los índices espectrales se muestran en la Tabla 5, ninguno de éstos tuvo una distribución normal, por lo que las diferencias entre grupos fueron analizadas utilizando la prueba U de Mann-Whitney, mientras que por esta misma circunstancia el tamaño del efecto se evaluó con la correlación biseriada de rangos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los índices analizados.

Índice		Mediana (25%-75%)	Valor de p	Tamaño del efecto	
HF	Día	Paciente	254 (114-334)	0.39	0.1143 Muy débil
		Control	280 (158-510)		
	Noche	Paciente	432 (228-903)	0.572	0.0753 Muy débil
		Control	446 (289-917)		
LF	Día	Paciente	738 (468-1301)	0.412	0.1091 Muy débil
		Control	927 (572-1953)		
	Noche	Paciente	820 (564-1404)	0.879	0.0208 Muy débil
		Control	906 (589-1286)		
LF	Paciente	1.07 (0.935-1.32)	0.111	0.2104 Débil	
Noche/Día	Control	0.97 (0.785-1.42)			
HF	Paciente	2.01 (1.49-2.66)	0.72	0.0481 Muy débil	
Noche/Día	Control	1.97 (1.39-2.43)			

Tabla 5 Resultados índices espectrales HF y LF de los periodos día y noche, LF Noche/Día y HF Noche/Día y su comparación entre grupos paciente y control. La prueba realizada debido a que sus datos implican no normalidad fue con U de Mann-Whitney y su tamaño del efecto fue evaluado con la Correlación biseriada de rangos

Por otro lado, para analizar el comportamiento de la potencia espectral en las bandas de alta y baja frecuencia y analizar las diferencias entre el día y la noche por cada grupo, se hizo un análisis de muestras pareadas utilizando la prueba de signo de Wilcoxon. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Existe una diferencia significativa entre el día y la noche de los componentes de altas frecuencias en ambos grupos. Por su parte, el componente de baja frecuencia presenta una diferencia significativa solo en las mujeres con FM, mientras que en las mujeres control no se encontraron diferencias.

Índice		Valor de p	Tamaño del efecto
HF	Paciente	<0.001	-0.9434 Muy fuerte
	Control	<0.001	-0.8086 Muy fuerte
LF	Paciente	0.046	-0.3455 Débil
	Control	0.716	0.0222 Muy Débil

Tabla 6 Resultados análisis de pruebas pareadas (noche-día) a partir de la prueba de Wilcoxon para los componentes espectrales HF y LF para los grupos pacientes y controles. Además del tamaño del efecto calculado a partir de la correlación biseriada de rangos

En la Figura 13, se muestra la comparación de ambos grupos del análisis de muestras pareadas de la potencia espectral de baja frecuencia.

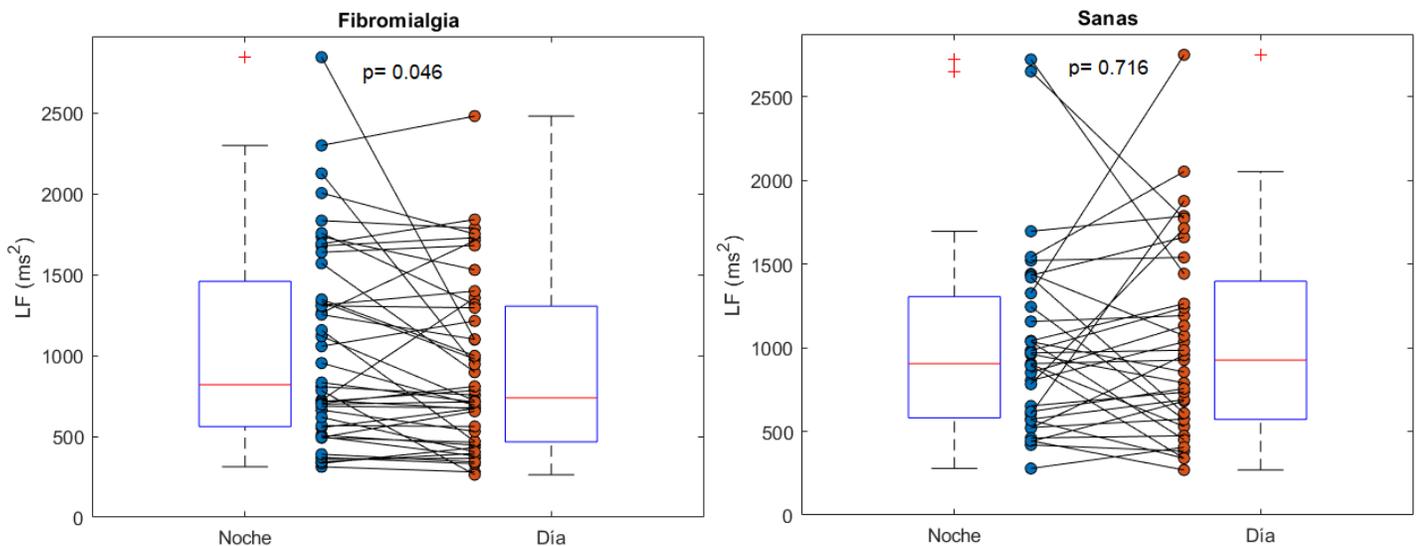


Figura 13 Gráfica comparativa de la diferencia de las muestras pareadas del LF en ambos grupos, en la que se muestra su grafico de caja por cada periodo (noche y día) y la relación entre resultados obtenidos del componente espectral LF de la misma persona de estudio.

Además, se evaluaron las correlaciones de los índices propuestos (LF noche/día y HF noche/día) y los  $\Delta$ LF (LFprom-noche - LFProm-día) y el  $\Delta$ HF (HFprom-noche - HFprom-día) con los cuestionarios para ambos grupos: obteniéndose en el análisis correlaciones positivas y significativas para algunos casos con los valores de p de los coeficientes de Spearman que se observan en la Tabla 7. De las correlaciones analizadas, el  $\Delta$ LF presenta una correlación positiva significativa con casi todos los cuestionarios realizados, exceptuando únicamente la COMPASS. Además, el índice LF Noche/Día también presenta algunas correlaciones positivas significativas con los cuestionarios FIQ, FIQ dolor, MOSS y COMPsleep.

Índices/Cuestionarios	FIQsueño Rho de Spearman (Valor de p)	FIQ Rho de Spearman (Valor de p)	FI Qdolor Rho de Spearman (Valor de p)	COMPASS Rho de Spearman (Valor de p)	MOSS Rho de Spearman (Valor de p)	COMPsleep Rho de Spearman (Valor de p)
LF Noche/Día	0.179 (0.058)	0.198 (0.045*)	0.198 (0.040*)	0.087 (0.222)	0.26 (0.034*)	0.283 (0.023*)
HF Noche/Día	0.021 (0.426)	0.042 (0.357)	0.034 (0.385)	0.078 (0.246)	0.036 (0.402)	-0.027 (0.574)
$\Delta$ LF	0.192 (0.045*)	0.199 (0.040*)	0.218 (0.027*)	0.113 (0.16)	0.239 (0.047*)	0.272 (0.028*)
$\Delta$ HF	0.007 (0.476)	-0.006 (0.521)	-0.057 (0.692)	0.115 (0.157)	-0.069 (0.683)	-0.11 (0.777)

Tabla 7 Análisis de correlaciones positivas entre los componentes espectrales y los cuestionarios realizados.  
(\* valores de p significativos ( $p < 0.05$ ))

En la Figura 14 se muestra el grafico de dispersión que muestra la correlación positiva entre  $\Delta$ LF y COMPsleep.

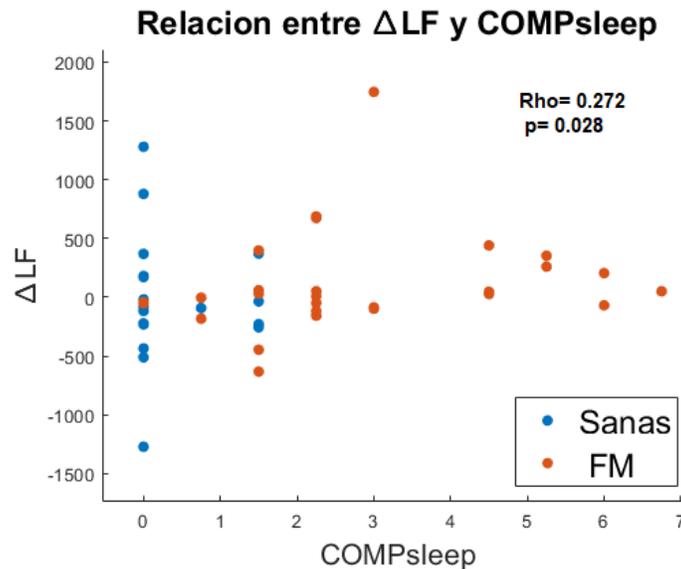


Figura 14 Grafico de dispersión entre el  $\Delta$ LF y la encuesta COMPsleep, mostrando la diferencia de grupos por color siendo las sanas los puntos azules y las mujeres con FM los puntos rojos.

### 6.3 Resultado del análisis del componente de escalamiento $\alpha_1$

Se calculó la media y la varianza del  $\alpha_1$  obtenido en el conjunto de las ventanas por cada periodo (día y noche) y cada sujeto. No se encontraron diferencias significativas en las medianas de ninguno de estos tres parámetros entre los grupos (Tabla 8).

Índices			Normalidad	Mediana (25% - 75%) o media $\pm$ DE	Valor de p	Tamaño del efecto
Noche	Media	Paciente de FM	0.026 <sub>a</sub>	1.07 (0.869 - 1.17)	0.527	0.0844 Muy débil
		Sana	0.667	1.02 (0.932 - 1.15)		
	Varianza	Paciente de FM	0.001 <sub>a</sub>	0.0586 (0.0484 - 0.071)	0.406	0.1104 Muy débil
		Sana	0.568	0.0661 (0.0473 - 0.075)		
Día	Media	Paciente de FM	0.228 <sub>b</sub>	1.33 $\pm$ 0.119	0.086	-0.3935 Mediano
		Sana	0.13 <sub>b</sub>	1.27 $\pm$ 0.164		
	Varianza	Paciente de FM	0.001 <sub>a</sub>	0.0320 (0.0242 - 0.0470)	0.787	-0.0364 Muy débil
		Sana	0.19	0.0334 (0.0280 - 0.0434)		

Tabla 8 Resultados del análisis del componente de escalamiento. (a) son valores que implican no normalidad, por lo que se reportan ambos grupos con sus medianas y los cuartiles 25%-75%, además de que sus diferencias se estimaron con U de Mann-Whitney y su tamaño de efecto con correlación biseriada de rangos. (b) son valores que implican normalidad por lo que se muestra su media y desviación estándar, además sus diferencias fueron evaluadas con t-student y su tamaño de efecto con "d" de Cohen

También se calcularon la comparación de las dinámicas de ambas estimaciones, media y variación, entre el día y la noche. Los resultados de esta comparación de muestras pareadas se muestran en la Tabla 9. La media en ambos grupos fue mayor durante el día que la noche; sin embargo, la varianza y la desviación fueron mayores durante la noche en comparación al día.

Índice		Normalidad (valor p)	Valor de p	Tamaño del efecto
Media	Paciente	0.691*	<0.001	-1.696
	Control	<0.001	<0.001	-0.87
Varianza	Paciente	0.049	<0.001	0.826
	Control	0.409*	<0.001	1.152

Tabla 9 Comparación de índices descriptivos obtenidos de los componentes de escalamiento entre el día y la noche en análisis de pruebas pareadas. (\*) son valores que implican normalidad por sus diferencias fueron evaluadas con t-student y su tamaño de efecto con "d" de Cohen, mientras que los que no están distribuidos de forma normal fueron evaluados con prueba de Wilcoxon y su tamaño del efecto con correlación biseriada de rangos.

## 7. Discusión

### 7.1 Sobre el Ajuste del Filtro Adaptativo

El ajuste del filtro adaptativo realizado durante el preprocesamiento de este trabajo no solo permitió recuperar una gran cantidad de participantes y ventanas, sino también corregir información o fluctuaciones que habían sido subestimadas o disminuidas por ventana en ambos periodos (día y noche). Esto fue de gran importancia ya que al utilizar herramientas de análisis espectral de la HRV con datos que presentan una subestimación en la amplitud de los intervalos se genera el riesgo de errores en el cálculo de los componentes espectrales, particularmente en la potencia de la banda de bajas frecuencia [57]. Además, considerando que estos datos fueron utilizados en investigaciones previas, se plantea la incógnita sobre qué tan afectados podrían haber estado los hallazgos causados por la modificación que genera este filtro adaptativo [51], [52].

Además, al haber realizado un preprocesamiento meticuloso se propició un mejor uso de las herramientas de la HRV y una interpretación más confiable de los resultados y hallazgos encontrados. Al considerar que la eliminación de los latidos ectópicos y otros artefactos es en términos generales señalada como una de las principales etapas del preprocesamiento de los intervalos RR para obtener un análisis espectral fiable de la HRV [54], es que el ajuste al filtro adaptativo que aquí se utilizó se establece también como una contribución de la presente tesis siendo una mejora que permite optimizar dicha etapa del análisis para el estudio de la HRV [51], [52].

Por otro lado, dado que la mayoría de las ventanas en las que se identificó que se presentaba este error de subestimación correspondían a las del periodo nocturno, en el que se presenta una mayor duración de los intervalos RR, es que se estará trabajando en preparar otro artículo como una contribución adicional de esta investigación para explicar y documentar este hallazgo y también para explorar el ajuste del filtro adaptativo aquí presentado en diferentes situaciones, periodos y estados.

Además, del artículo en desarrollo antes mencionado, este ajuste al filtro adaptativo ya fue presentado en el congreso "Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)" [58], el que se llevó a cabo en Orlando, Florida, en el 2024.

### 7.2 Sobre el análisis Espectral de la HRV

No se encontraron diferencias entre las pacientes con FM y las mujeres sanas en los valores de los componentes espectrales de LF y HF en los periodos de día y noche, tampoco en los índices LF noche / LF día o en el HF noche / HF día. Por otro lado, sí se encontraron diferencias significativas en las variaciones de los comportamientos de los componentes espectrales LF y HF entre los periodos día y noche en ambos grupos.

En el caso del componente de HF se encontraron diferencias significativas en ambos grupos entre el día y la noche (ambas con un tamaño del efecto grande), lo que se puede interpretar como una diferencia en la actividad cardiaca entre el día y en la noche ante la respuesta cronotrópica parasimpática. Para ambos grupos, el valor de HF es mayor durante el periodo de noche que durante el día. Pero debido a que la potencia espectral del componente espectral HF no mostró diferencias entre ambos grupos, se puede interpretar que la respuesta cardiaca a la actividad parasimpática de las mujeres con FM no tiene alteraciones ya sea en el comportamiento de la noche o del día.

Por otro lado, el componente LF no presenta diferencias significativas entre el día y la noche en los sujetos sanos (con un tamaño del efecto muy pequeño siendo prácticamente igual a 0). Y esto ocurre al contrario de lo que sucede en las mujeres con FM para las que sí se presenta una diferencia significativa con un tamaño del efecto pequeño, pero no despreciable, teniendo la potencia espectral de la banda LF valores mayores durante la noche. Este hallazgo coincide con [59], estudio en el que los autores reportaron las diferencias noche y día de varios índices de la HRV (entre ellos los índices absolutos de los componentes espectrales HF y LF) en personas sanas y con en el mismo rango de edades que este trabajo: encontraron que hay una diferencia significativa entre la noche y el día del componente HF, al contrario de lo que se identifica en el LF cuya variación entre ambos periodos no es significativa. Por lo tanto, el hallazgo que se presenta en esta investigación correspondiente a que las mujeres con FM por el contrario sí presentan una diferencia significativa entre día y noche en el componente espectral LF podría indicar la manifestación de una actividad cardiaca modificada ante la respuesta cronotrópica simpática (adrenérgica) en estas pacientes, con un aumento de esta actividad durante los periodos nocturnos. Esto podría estar relacionado con una mayor duración relativa para los estados del sueño en los que predomina la actividad simpática, como lo son el NEM1, NREM2 o REM. Lo anterior podría sugerir entonces una diferencia de la arquitectura base de los estados y etapas del sueño en pacientes con FM. Otra posible explicación sería que la actividad del SNA presente en conjunto diferencias durante los estados del sueño en pacientes con FM, siguiendo comportamientos regulatorios diferentes a los encontrados en las personas sanas.

A pesar de que los índices LF noche / LF día o HF noche / HF día no mostraron diferencias entre los grupos, sí se presenta una tendencia estadística a que las pacientes con FM presenten un índice LF noche/día mayor que las sanas ( $p=0.056$  y tamaño del efecto = 0.2104), lo que puede ser explicado y resultaría consistente con los hallazgos ya mencionados sobre las diferencias de comportamiento entre la noche y el día en la potencia espectral del componente de frecuencia LF.

En las correlaciones entre los componentes espectrales y los cuestionarios realizados, se encontraron correlaciones positivas para el índice LF Noche/día en 5 de las 6 encuestas (solo excluyendo COMPASS) y para el  $\Delta LF$  (LFprom-noche - LFprom-día) que presentó las correlaciones positivas significativas con el FIQ, FIQ dolor, MOSS y COMPSLEEP. A su vez, ni el índice HF noche/día o el  $\Delta HF$

presentaron correlaciones con ninguno de los cuestionarios analizados. Esto reafirma la interpretación recién mencionada respecto al comportamiento de ambos componentes de frecuencia, lo que da más énfasis a la consideración de que la respuesta cronotrópica cardíaca del sistema simpático es la que está alterada en los periodos nocturnos. Afectando esto en la sintomatología general de la FM, y que se ve reflejado en la encuesta principal de síntomas que es el FIQ y sobre todo en los cuestionarios más relacionadas con aspectos del sueño como son el MOSS y COMPSLEEP. Lo que también se relaciona con las dificultades subjetivas del sueño que se menciona en el meta-análisis [46], en el que se reporta que las dificultades para dormir suelen ser mayormente apreciadas cuando se evalúan a partir de los reportes o cuestionarios subjetivos.

### *7.3 Sobre el análisis del componente de escalamiento $\alpha_1$*

En el caso del análisis de las variaciones del  $\alpha_1$  durante la noche o el día entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de los indicadores considerados (ya sean media o varianza). Por otro lado, sí se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos de las medias y varianzas del  $\alpha_1$  entre el día y la noche en cada grupo de estudio; destacando que en el día la media del  $\alpha_1$  es mayor para ambos grupos y que también la varianza es mayor durante la noche. Esto coincide con lo reportado en [60], estudio en el que se encontraron valores medios más bajos del exponente de escalamiento durante los periodos con los sujetos despiertos que en los periodos con los sujetos dormidos. Similarmente, en [34], [44] en los que se reportan diferencias significativas entre los estados del sueño, sobre todo en el valor de  $\alpha_1$ , lo que podría suponer una mayor variación de este durante la noche en comparación con el día.

Tanto el hallazgo de que las dinámicas observadas en ninguno de los indicadores (media o varianza) calculadas a partir del  $\alpha_1$  en este trabajo presenten diferencias significativas entre grupos en ambos periodos, como la identificación de que el componente de escalamiento  $\alpha_1$  en el día y la noche muestren las mismas dinámicas en ambos grupos, podrían interpretarse como un señalamiento de que no existen diferencias en la estructura del sueño entre mujeres sanas y pacientes con FM (a diferencia de lo considerado en la sección 7.2). Sin embargo, el hecho de no haber encontrado diferencias podría también estar determinado por la exigencia temporal necesaria para observar los estados y etapas del sueño [61], [21], condición que no se cumplió ya que la duración de las ventanas de observación de este trabajo (alrededor de 5 minutos) no permitiría distinguirlas adecuadamente. Esto también fue restringido por la limitante de no contar con un estudio de polisomnografía simultáneo de las participantes y por haber circunscrito al periodo nocturno únicamente entre las 00:00 y las 06:00 horas. Por lo que serán necesarios estudios posteriores en los que se puedan evitar estas restricciones.

#### 7.4 Limitaciones

No se encontraron diferencias significativas en los rangos de edad, peso o altura entre los dos grupos estudiados (mujeres sanas y con FM). Sin embargo, para el IMC sí se presentaron diferencias, estando las mujeres con FM en peso normal, mientras que las mujeres sanas están, según la mediana de su IMC, en el rango de sobrepeso. Esto podría involucrar una modificación simpático-vagal debido a un incremento en la actividad simpática que se ha asociado a la grasa visceral [62]. Lo anterior debe ser considerado como un factor que influye en la interpretación de los resultados tanto espectrales como los de los componentes de escalamiento  $\alpha_1$ . Por lo que se da la posibilidad de que el comportamiento de la potencia espectral de las mujeres sanas, asociado a los componentes de LF, pueda estar aumentado. Y esto, podría limitar la posibilidad de encontrar diferencias significativas con las mujeres con FM. Sin embargo, sobre el hallazgo de las diferencias en los comportamientos de día y noche, pudimos observar que las mujeres sanas que participan en este estudio siguen el comportamiento descrito en el artículo [59] por lo que podríamos especular que, si bien existe una diferencia en los IMC, ésta no es determinante como para que se presente diferencias en las dinámicas autonómicas.

Por ser datos y encuestas obtenidos de dos trabajos realizados en tiempos diferentes, algunas de las encuestas de interés no tenían reportado las respuestas para la totalidad de las participantes, lo que afectó principalmente a la potencia estadística relacionada a las correlaciones positivas encontradas puesto que para algunas de éstas se redujo la muestra a 50 (de los 79 casos estudiados en conjunto). Por otro lado, al no tenerse un estudio de polisomnografía no es posible hablar e identificar con propiedad a los estados ni etapas del sueño. Además, algunas mujeres del segundo grupo mantenían tratamientos que podrían haber influido en la actividad del SNA (ej. pregabalina) lo que también podría influir y modificar la interpretación de los resultados obtenidos.

Por otro lado, este estudio no evaluó el día del ciclo menstrual en el que se obtuvieron los registros de 24 horas, por lo que las etapas del ciclo no se consideraron para los análisis o en la interpretación de la influencia que pudo haber tenido la fase del ciclo menstrual en la respuesta cardíaca cronotrópica de las mujeres en edad fértil. Y esto, por lo que se ha documentado, entre otros estudios, particularmente en la revisión [63] ya que en ésta se señala que la dominancia vagal de la respuesta cardíaca disminuye desde la etapa folicular hasta la etapa lútea; o por lo que se estudió en [64] en el que los autores concluyen que tanto el ciclo menstrual como la toma de pastillas anticonceptivas deben ser tomadas en consideración porque afectan la actividad del SNA en mujeres físicamente activas.

## 8. Perspectivas

Así, se deberá tomar en consideración para los siguientes trabajos:

- Una selección de participantes sin diferencia en su IMC
- Un protocolo de selección que incluya pacientes sin medicación para el tratamiento de la FM.
- Como serán estudios centrados en mujeres, será necesario registrar el día aproximado del ciclo menstrual en el que se encuentran las participantes, como también tener registro de si se toman o no pastillas anticonceptivas.
- Se necesitarán evaluar las comparaciones entre la noche y el día, sobre todo de los índices espectrales, en un estudio que también incluya polisomnografía, para también incluir los estados y etapas del sueño en el cálculo e interpretación de éstos.

## 9. Conclusiones

Sobre la primera pregunta de investigación, relacionada con el objetivo principal: “¿Existen diferencias de la relación o índice noche/día de alta y baja frecuencia de la HRV en mujeres con fibromialgia en comparación con mujeres sanas?”, podemos responder que sí existen diferencias en la relación noche y día de potencia espectral en la banda LF. Así, este componente espectral fue mayor durante los periodos nocturnos que en los periodos diurnos en las mujeres con FM estudiadas en este trabajo; circunstancia que no se identificó para las mujeres sanas. Además, aunque el índice LF noche/día no presentó diferencias significativas en específico, se confirma el razonamiento planteado en la hipótesis, debido a que en las mujeres sanas la mediana de este índice sí presenta un valor cercano a uno y en las pacientes un valor ligeramente mayor a uno. Esto aunado al hecho de que sí encontramos una diferencia entre el comportamiento de la noche y del día en el componente de baja frecuencia en mujeres con FM, nos permite concluir que en la banda LF existen diferencias espectrales entre la noche y el día, que no se presentan en las mujeres sanas y que no han sido previamente documentadas en las mujeres con FM. Además, esta diferencia encontrada en el comportamiento de LF se encontró relacionada significativamente con los indicadores subjetivos sobre la calidad del sueño medidos con las encuestas analizadas en este trabajo.

Esto nos lleva a la segunda pregunta de investigación, relacionada al objetivo complementario: “¿Existe una menor variación en el valor  $\alpha_1$  de la HRV en mujeres con fibromialgia durante los periodos nocturnos en comparación con las mujeres sanas?”, concluimos que no existe una diferencia en las variaciones entre ambos grupos. Por lo tanto, se rechaza la correspondiente hipótesis planteada. Así que, a partir del estudio aquí planteado, no se pudo identificar alguna diferencia en las etapas del sueño entre pacientes y mujeres sanas. Sin embargo, esto podría haber estado relacionado con la exigencia temporal necesaria para poder diferenciar estados del sueño, como se plantea en la sección 7.3. Pero, por otro lado, no se puede asegurar que efectivamente en este grupo analizado de pacientes no estuvieran modificados los estados del sueño, ya que para esto habría sido necesaria la realización de una aproximación que se complementa con estudios de polisomnografía.

## 10. Referencias

- [1] P. Sarzi-Puttini *et al.*, “Fibromyalgia position paper”, *Clin Exp Rheumatol*, vol. 39 Suppl 130, may 2021, doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/i19pig.
- [2] F. Wolfe, K. Ross, J. Anderson, I. J. Russell, y L. Hebert, “The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population”, *Arthritis Rheum*, vol. 38, núm. 1, pp. 19–28, ene. 1995, doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780380104>.
- [3] M. Yunus, “The role of gender in fibromyalgia syndrome”, *Curr Rheumatol Rep*, vol. 3, pp. 128–134, may 2001, doi: 10.1007/s11926-001-0008-3.
- [4] R. Illescas-Montes, V. J. Costela-Ruiz, L. Melguizo-Rodríguez, E. D. De Luna-Bertos, C. Ruiz, y J. Ramos-Torrecillas, “Application of salivary biomarkers in the diagnosis of Fibromyalgia”, *Diagnostics*, vol. 11, núm. 1, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3390/diagnostics11010063.
- [5] Geneva: World Health Organization, *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*, Eleventh Revision. 2022.
- [6] F. Wolfe *et al.*, “The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity”, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 62, núm. 5, pp. 600–610, may 2010, doi: 10.1002/acr.20140.
- [7] F. Wolfe *et al.*, “The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia”, *Arthritis Rheum*, vol. 33, núm. 2, pp. 160–172, feb. 1990, doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- [8] F. Wolfe y W. Häuser, “Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria”, *Ann Med*, vol. 43, núm. 7, pp. 495–502, 2011, doi: 10.3109/07853890.2011.595734.
- [9] G. Devigili *et al.*, “Clinical criteria and diagnostic assessment of fibromyalgia: position statement of the Italian Society of Neurology-Neuropathic Pain Study Group”, *Neurological Sciences*, vol. 44, núm. 7, pp. 2561–2574, jul. 2023, doi: 10.1007/s10072-023-06836-3.
- [10] F. Wolfe *et al.*, “Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia”, *Journal of Rheumatology*, vol. 38, núm. 6, pp. 1113–1122, jun. 2011, doi: 10.3899/jrheum.100594.
- [11] E. Choy *et al.*, “A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis”, *BMC Health Serv Res*, vol. 10, núm. 1, p. 102, 2010, doi: 10.1186/1472-6963-10-102.
- [12] C. S. Burckhardt, S. R. Clark, y R. Bennett, “The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation”, *J Rheumatol*, vol. 18, pp. 728–733, jun. 1991.
- [13] M. Gyorfí, A. Rupp, y A. Abd-Elseyed, “Fibromyalgia Pathophysiology”, *Biomedicines*, vol. 10, núm. 12, pp. 1–10, 2022, doi: 10.3390/biomedicines10123070.

- [14] P. S.-P. Dan Buskila y J. N. Ablin, “The Genetics of Fibromyalgia Syndrome”, *Pharmacogenomics*, vol. 8, núm. 1, pp. 67–74, 2007, doi: 10.2217/14622416.8.1.67.
- [15] M. Martínez-Lavin, “Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory?”, *Clin Rheumatol*, vol. 40, ene. 2021, doi: 10.1007/s10067-020-05528-z.
- [16] L. A. Martínez-Martínez, T. Mora, A. Vargas, M. Fuentes-Iniestra, y M. Martínez-Lavín, “Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: A review of case-control studies”, 2014, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/RHU.000000000000089.
- [17] C. E. Okechukwu, “The neurophysiologic basis of the human sleep–wake cycle and the physiopathology of the circadian clock: a narrative review”, *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, vol. 58, núm. 1, 2022, doi: 10.1186/s41983-022-00468-8.
- [18] T. Penzel, J. W. Kantelhardt, H. F. Becker, J. H. Peter, y A. Bunde, “Detrended fluctuation analysis and spectral analysis of heart rate variability for sleep stage and sleep apnea identification”, *Comput Cardiol*, vol. 30, núm. 10, pp. 307–310, 2003, doi: 10.1109/cic.2003.1291152.
- [19] R. B. Berry *et al.*, “AASM | Scoring Manual Version 2.2 The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules, terminology and the technical specifications version 2.2”. Consultado: el 14 de junio de 2024. [En línea]. Disponible en: [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org).
- [20] A. K. Patel, V. Reddy, K. R. Shumway, y J. F. Araujo, *Physiology, Sleep Stages*. StatPearls, 2024.
- [21] R. W. McCarley, “Neurobiology of REM and NREM sleep”, *Sleep Med*, vol. 8, núm. 4, pp. 302–330, 2007, doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.005.
- [22] Guidelines, T. N. American, y Guidelines, “Guidelines Heart rate variability”, *Eur Heart J*, vol. 17, pp. 354–381, 1996, doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [23] J. P. Saul y G. Valenza, “Heart rate variability and the dawn of complex physiological signal analysis: Methodological and clinical perspectives”, 2021, *Royal Society Publishing*. doi: 10.1098/rsta.2020.0255.
- [24] R. Sassi *et al.*, “Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society”, *Europace*, vol. 17, núm. 9, pp. 1341–1353, 2015, doi: 10.1093/europace/euv015.
- [25] G. Ernst, “Hidden Signals—The History and Methods of Heart Rate Variability”, *Front Public Health*, vol. 5, oct. 2017, doi: 10.3389/fpubh.2017.00265.

- [26] J. M. Karemaker, “Interpretation of Heart Rate Variability: The Art of Looking Through a Keyhole”, *Front Neurosci*, vol. 14, núm. December, pp. 1–8, 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.609570.
- [27] B. F. Kocyigit y A. Akyol, “Coexistence of fibromyalgia syndrome and inflammatory rheumatic diseases, and autonomic cardiovascular system involvement in fibromyalgia syndrome”, *Clin Rheumatol*, vol. 42, núm. 3, pp. 645–652, mar. 2023, doi: 10.1007/s10067-022-06385-8.
- [28] C. Lerma, L. A. Martínez-Martínez, N. Ruiz, A. Vargas, O. Infante, y M. Martínez-Lavin, “Fibromyalgia beyond reductionism. Heart rhythm fractal analysis to assess autonomic nervous system resilience”, *Scand J Rheumatol*, vol. 45, núm. 2, pp. 151–157, 2016, doi: 10.3109/03009742.2015.1055299.
- [29] C. F. Reyes-Manzano *et al.*, “Multifractal analysis reveals decreased non-linearity and stronger anticorrelations in heart period fluctuations of fibromyalgia patients”, *Front Physiol*, vol. 9, núm. AUG, pp. 32–41, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.01118.
- [30] T. Zetterman, R. Markkula, T. Miettinen, y E. Kalso, “Heart rate variability responses to cognitive stress in fibromyalgia are characterised by inadequate autonomous system stress responses: a clinical trial”, *Sci Rep*, vol. 13, núm. 1, dic. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-27581-9.
- [31] M. Reneau, “Heart Rate Variability Biofeedback to Treat Fibromyalgia: An Integrative Literature Review”, *Pain Management Nursing*, vol. 21, núm. 3, pp. 225–232, jun. 2020, doi: 10.1016/j.pmn.2019.08.001.
- [32] K. Thieme, K. Jung, M. G. Mathys, R. H. Gracely, y D. C. Turk, “Cardiac-Gated Neuromodulation Increased Baroreflex Sensitivity and Reduced Pain Sensitivity in Female Fibromyalgia Patients”, *J Clin Med*, vol. 11, núm. 20, oct. 2022, doi: 10.3390/jcm11206220.
- [33] P. Stein y Y. Pu, “Heart rate variability, sleep and sleep disorders”, *Sleep Med Rev*, vol. 16, pp. 47–66, jun. 2011, doi: 10.1016/j.smrv.2011.02.005.
- [34] T. Penzel *et al.*, “Modulations of heart rate, ECG, and cardio-respiratory coupling observed in polysomnography”, *Front Physiol*, vol. 7, núm. OCT, oct. 2016, doi: 10.3389/fphys.2016.00460.
- [35] S. Ucak, H. U. Dissanayake, K. Sutherland, P. de Chazal, y P. A. Cistulli, “Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies”, *J Sleep Res*, vol. 30, núm. 4, ago. 2021, doi: 10.1111/jsr.13274.
- [36] N. Bourdillon, F. Jeanneret, M. Nilchian, P. Albertoni, P. Ha, y G. Millet, “Sleep Deprivation Deteriorates Heart Rate Variability and Photoplethysmography”, *Front Neurosci*, vol. 15, abr. 2021, doi: 10.3389/fnins.2021.642548.

- [37] M. D. Oliver, D. R. Baldwin, y S. Datta, “The relationship between sleep and autonomic health”, *Journal of American College Health*, vol. 68, núm. 5, pp. 550–556, jul. 2020, doi: 10.1080/07448481.2019.1583652.
- [38] C. Lerma, A. Martinez, N. Ruiz, A. Vargas, O. Infante, y M. Martinez-Lavin, “Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: Correlation with symptoms severity”, *Arthritis Res Ther*, vol. 13, núm. 6, 2011, doi: 10.1186/ar3513.
- [39] C. Diaz-Piedra, L. L. Di Stasi, C. M. Baldwin, G. Buela-Casal, y A. Catena, “Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: Asystematic review of observational studies”, *Sleep Med Rev*, vol. 21, pp. 86–99, jun. 2015, doi: 10.1016/j.smr.2014.09.001.
- [40] B. Çetin, E. A. Sünbül, H. Toktaş, M. Karaca, Ö. Ulutaş, y H. Güleç, “Comparison of sleep structure in patients with fibromyalgia and healthy controls”, *Sleep and Breathing*, vol. 24, núm. 4, pp. 1591–1598, 2020, doi: 10.1007/s11325-020-02036-x.
- [41] M. Salsone *et al.*, “Cardiac parasympathetic index identifies subjects with adult obstructive sleep apnea: A simultaneous polysomnographic-heart rate variability study”, *PLoS One*, vol. 13, núm. 3, pp. 1–14, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0193879.
- [42] E. Tobaldini, L. Nobili, S. Strada, K. R. Casali, A. Braghiroli, y N. Montano, “Heart rate variability in normal and pathological sleep”, *Front Physiol*, vol. 4, pp. 1–11, oct. 2013, doi: 10.3389/fphys.2013.00294.
- [43] F. Ebrahimi y I. Alizadeh, “Automatic sleep staging by cardiorespiratory signals: a systematic review”, *Sleep and Breathing*, vol. 26, núm. 2, pp. 965–981, 2022, doi: 10.1007/s11325-021-02435-8.
- [44] J. R. Yeh *et al.*, “Investigating the interaction between heart rate variability and sleep EEG using nonlinear algorithms”, *J Neurosci Methods*, vol. 219, núm. 2, pp. 233–239, 2013, doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.08.008.
- [45] J. Kim, J. Lee, y M. Shin, “Sleep stage classification based on noise-reduced fractal property of heart rate variability”, *Procedia Comput Sci*, vol. 116, pp. 435–440, 2017, doi: 10.1016/j.procs.2017.10.026.
- [46] Y. L. Wu, L. Y. Chang, H. C. Lee, S. C. Fang, y P. S. Tsai, “Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies”, *J Psychosom Res*, vol. 96, pp. 89–97, may 2017, doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.03.011.
- [47] Martínez Martínez Laura Aline, “Neuropatía de fibras finas en pacientes con fibromialgia: relación entre biomicroscopia confocal corneal y variabilidad de la frecuencia cardiaca”, Tesis doctoral, Universidad Autónoma de México, 2021.
- [48] B. De Maria, M. Parati, L. A. Dalla Vecchia, y M. T. La Rovere, “Day and night heart rate variability using 24-h ECG recordings: a systematic review with meta-analysis using a

- gender lens”, *Clinical Autonomic Research*, vol. 33, núm. 6, pp. 821–841, dic. 2023, doi: 10.1007/s10286-023-00969-3.
- [49] G. A. Suarez, T. L. Opfer-Gehrking, K. P. Offord, E. J. Atkinson, P. C. O’Brien, y P. A. Low, “The Autonomic Symptom Profile”, *Neurology*, vol. 52, núm. 3, p. 523, feb. 1999, doi: 10.1212/WNL.52.3.523.
- [50] A. L. Stewart y J. E. Ware, *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*, 1st Edition. Duke University Press Books, 1992.
- [51] N. Wessel *et al.*, “Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data”, *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, vol. 11, núm. 3, pp. 159–173, 2000, doi: 10.1007/s003990070035.
- [52] N. Wessel, H. MALBERG, R. Bauernschmitt, y J. Kurths, “Nonlinear methods of cardiovascular methods of cardiovascular physics and their clinical applicability”, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 17, pp. 3325–3371, oct. 2007, doi: 10.1142/S0218127407019093.
- [53] M. A. Peña, J. C. Echeverría, M. T. García, y R. González-Camarena, “Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data”, *Med Biol Eng Comput*, vol. 47, núm. 7, pp. 709–717, 2009, doi: 10.1007/s11517-009-0436-1.
- [54] L. Sornmo, R. Bailon, y P. Laguna, “Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Time-Varying Conditions and in the Presence of Confounding Factors”, *IEEE Rev Biomed Eng*, vol. 17, pp. 322–341, 2024, doi: 10.1109/RBME.2022.3220636.
- [55] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, y A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series”, *Chaos*, vol. 5, núm. 1, pp. 82–87, 1995, doi: 10.1063/1.166141.
- [56] “The jamovi proyect”, 2024, 2.3.28. Consultado: el 16 de junio de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://www.jamovi.org/>
- [57] Jimena Rodríguez Carbó, “Caracterización de los efectos del método Wessel en las series de tiempo y en la estimación de índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca para pacientes con estenosis aórtica”, Tesis de Licenciatura, Universidad autónoma metropolitana, 2022.
- [58] Maldonado Veas Camila Alejandra, Echeverría Juan Carlos, y Lerma Claudia, “An improvement of an adaptive filter used for heart rate variability analysis”, Orlando: 46th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, jul. 2024.
- [59] Y. Ma, M. C. Chang, D. Litrownik, P. M. Wayne, y G. Y. Yeh, “Day-night patterns in heart rate variability and complexity: differences with age and cardiopulmonary disease”, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 19, núm. 5, pp. 873–882, sep. 2023, doi: 10.5664/jcsm.10434.

- [60] P. Ivanov, "Scale-invariant aspects of cardiac dynamics. Observing sleep stages and circadian phases", *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 26, pp. 33–37, nov. 2007, doi: 10.1109/MEMB.2007.907093.
- [61] E. R. Widasari, K. Tanno, y H. Tamura, "Automatic Sleep Stage Detection Based on HRV Spectrum Analysis", *Proceedings - 2018 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, SMC 2018*, pp. 869–874, 2019, doi: 10.1109/SMC.2018.00155.
- [62] A. Strüven, C. Holzapfel, C. Stremmel, y S. Brunner, "Obesity, nutrition and heart rate variability", el 2 de abril de 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms22084215.
- [63] J. J. von Holzen, G. Capaldo, M. Wilhelm, y P. Stute, "Impact of endo- and exogenous estrogens on heart rate variability in women: a review", el 3 de mayo de 2016, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.3109/13697137.2016.1145206.
- [64] E. K. Ahokas *et al.*, "Nocturnal Heart Rate Variability in Women Discordant for Hormonal Contraceptive Use", *Med Sci Sports Exerc*, vol. 55, núm. 7, pp. 1342–1349, jul. 2023, doi: 10.1249/MSS.0000000000003158.
- [65] G. M. Sullivan y R. Feinn, "Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough", *J Grad Med Educ*, vol. 4, núm. 3, pp. 279–282, sep. 2012, doi: 10.4300/jgme-d-12-00156.1.
- [66] D. S. Kerby, "The Simple Difference Formula: An Approach to Teaching Nonparametric Correlation", *Comprehensive Psychology*, vol. 3, p. 11.IT.3.1, ene. 2014, doi: 10.2466/11.it.3.1.
- [67] B. M. King, P. J. Rosopa, y E. W. Minium, *Statistical reasoning in the behavioral sciences*. John Wiley & Sons, 2018.

## 11. Anexos

### 11.1 Anexo 1 Revisión sistemática: "Perspectivas clínicas sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca: una revisión sistemática de los últimos cinco años"

Esta revisión sistemática se llevó a cabo durante el curso de Temas Selectos de Ingeniería Biomédica en trabajo colaborativo con el Dr. Juan Carlos Echeverría y Paula León. A la fecha, se continúa trabajando para una posterior publicación.

Nuestro objetivo fue proporcionar una descripción actual (últimos 5 años) de las principales enfermedades estudiadas, los índices mayormente estimados y las interpretaciones fisiológicas más recurrentes obtenidas mediante el uso de un análisis de la HRV.

#### 1) *Criterio de inclusión*

La búsqueda se realizó en PudMed el 18 de abril del 2024, donde se introdujo como palabras claves en inglés "heart rate variability" y ("Disease" o "Pathology" o "illness" o "injuries" o "impairment") y ("interpretation" o "meaning")

Los criterios de inclusión de esta revisión fueron:

1. Artículos publicados en los últimos 5 años (2019-2024).
2. Artículos publicados en inglés o en español.
3. Estudios que fueran realizados en humanos.

De esta búsqueda inicial fueron 125 los artículos encontrados.

#### 2) *Evaluación de los resúmenes*

Los resúmenes de los 125 artículos que pasaron el criterio de inclusión fueron divididos de forma equitativa y aleatoria entre los 3 colaboradores.

Los criterios de calidad que debían cumplir los artículos en esta etapa fueron:

1. Que el artículo se dirigiera directamente a una o más patologías. Debía ser una patología que tuviera un claro criterio diagnóstico y con una selección explícita del grupo de estudio.
2. Que el artículo describiera las herramientas de análisis de la HRV, mencionando o refiriéndose claramente al tipo de herramientas o parámetros utilizados.
3. Que se ofreciera una interpretación fisiopatológica a los resultados con las herramientas utilizadas. El artículo debía mencionar la interpretación dada por el análisis de la HRV con relación a la patología. Se determinaron 5 tipos de interpretación:
  - a) Etiológica: cuando la interpretación del artículo apuntaba a conocer o complementar la comprensión sobre la etiología de la patología estudiada.

- b) Diagnóstico: Cuando el análisis de la HRV estaba enfocado en mejorar o implementar un método diagnóstico de la patología.
- c) Severidad: Cuando el análisis de la HRV se dirigía a entender o diferenciar las etapas de gravedad de una enfermedad.
- d) Predicción: Cuando el análisis de la HRV estaba orientado a predecir el desarrollo o la aparición de la enfermedad
- e) Efecto/consecuencia: cuando el análisis permitía complementar los estudios sobre los efectos o consecuencias de algún tipo de tratamiento o respuesta a estímulos en alguna patología

3) Revisión del artículo completo:

Para esta segunda etapa, el mismo criterio de selección fue considerado como en la etapa anterior. La clasificación internacional de enfermedades [5] fue usada aquí para clasificar las patologías identificadas en cada artículo. Además, las herramientas de HRV fueron identificadas con mayor detalle siguiendo “The guidelines of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology”[22]. Aunado a esto, los artículos fueron clasificados en “batería” si la selección de herramientas de la HRV fue una selección general, y “especifico” si las herramientas fueron seleccionadas en función al propósito específico del estudio. Si los artículos no cumplían con uno de los tres criterios de calidad eran excluidos, por lo que finalmente, los artículos incluidos en esta revisión fueron 58. Para más detalles ver la Figura 14 en la que se muestra el esquema de flujo de esta revisión.

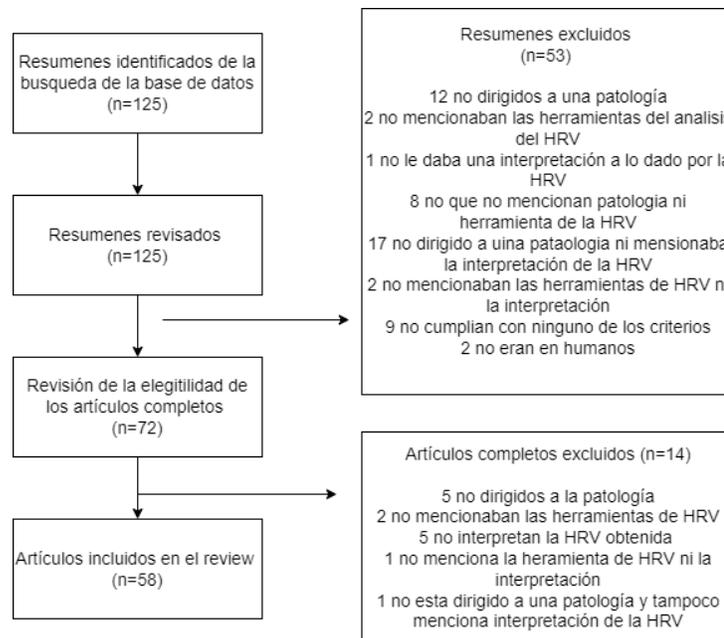


Figura 14 Esquema de flujo de la revisión sistemática

Como resultado de la revisión, de los 58 artículos revisados encontramos una cantidad de 68 diferentes patologías estudiadas, las cuales se detallan en la Tabla 10.

<b>Clasificación internacional de enfermedades</b>	<b>Lista de enfermedades</b>	<b>Cantidad</b>
1	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (pacientes septicos)	1
2	Cancer (niños)	1
	Obesidad hipotalamica	1
3	Síndrome urémico hemolítico (pacientes pediátricos)	1
4	Lupus eritematoso sistémico	1
	Esclerosis sistémica	1
5	Diabetes mellitus tipo 2	2
	Obesidad pediátrica	1
6	Demencia	2
	Trastorno del estado de ánimo (ansiedad, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar)	1
	Trastorno de pánico	3
	Desorder bipolar	1
	Mild cognitive impairment	1
7	Síndrome de apnea obstructiva del sueño	2
8	Esclerosis multiple y fatiga	1
	síndrome Guillain-Barré	1
	Síndrome parkinsoniano (SP)	1
	Migraña	1
	Epilepsia	2
	Parálisis cerebral	1
	Trastorno idiopático/aislado de la conducta del sueño con REM del sueño REM aislado sin atonía	1
	Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica	1
	Parkinson	1
	Síndrome de Dravet	1
11	Fibrilación auricular	2
	Falla cardiaca	1
	Flebolinfedema	1
	Cardiopatía isquémica	1
	Cardiomiopatía dilatada idiopática	1

	Hipertención	1
	Síndrome de fuga capilar sistémica idiopática	1
	Síndrome de QT largo	1
	Infarto de miocardio	2
	Síndrome inflamatorio multisistémico	1
	Miocarditis	1
12	Long COVID-19	3
13	Cirrosis	1
	Enfermedad inflamatoria intestinal	1
	Síndrome del intestino irritable	1
	Acalasia	1
	Celíacos	1
16	Insuficiencia renal terminal	2
	Vejiga hiperactiva	1
20	Anomalía de los vasos cerebrales	1
21	Fragilidad	1
	Dolor crónico	1
22	Lesión cerebral traumática	3
	Lesión medular	2
X	Craneofaringioma	1

*Tabla 10 Número enfermedades encontradas en los 58 artículos revisados, se muestra la categoría de clasificación de enfermedades que pertenecen.*

Las herramientas de HRV más utilizadas fueron las temporales con 50 artículos y en segundo lugar las espectrales con 48 artículos. Cabe destacar que la cantidad de trabajos que incluyeron análisis de escalamiento fueron 9, en específico 7 de ellos utilizaron el análisis del  $\alpha_1$ . En detalle de las distribuciones de las herramientas utilizadas en los 58 artículos se ve en las Tablas 11 y 12.

Medidas del dominio de tiempo de la HRV	Medidas estadísticas	SDNN (ms)	42
		SDANN (ms)	7
		RMSSD (ms)	45
		SDNN índice (ms)	55
		SDSD (ms)	1
		Conteo NN50	2
		pNN50 (%)	20
	Medidas geométricas	HRV triangular índice	5

Medidas de Frecuencia de la HRV		TINN (ms)	3
		Índice diferencial (ms)	0
		Índice logarítmico	0
	Análisis de registros corto plazo (5 min)	Potencia total en 5 min ( $ms^2$ )	19
		VLF ( $ms^2$ )	19
		LF ( $ms^2$ )	39
		LF (n.u.)	16
		HF ( $ms^2$ )	39
		HF (n.u.)	16
		LF/HF	37
	Análisis del total de 24h	Potencia total ( $ms^2$ )	3
		ULF ( $ms^2$ )	0
		VLF ( $ms^2$ )	2
		LF ( $ms^2$ )	3
HF ( $ms^2$ )		4	
$\alpha$		0	

Tabla 11 Distribución de las herramientas de análisis utilizadas según las directrices de la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología.

Análisis no lineal (n=8)	Poincaré	SD1	8
		SD2	8
		SD1/SD2	3
		Otros	1
		CD	1
Análisis de escalamiento (n=9)	DFA	$\alpha_1$	7
		$\alpha_2$	4
	PSD	Beta	3
	Fractal	Dimensión Fractal	1
Entropía (n=9)		ApEn	3
		SampEn	5
		MSE	2
		Shannon	1
		Permutación	1

Tabla 12 Distribución de otros tipos de herramientas de análisis de la HRV

Por otro lado, de los 58 artículos, 26 utilizaron una selección de herramientas basados en sus objetivos, mientras que 32 utilizaron una batería de herramientas para el análisis.

La mayor cantidad de interpretaciones clínicas generadas fueron buscando entender la etiología con un 40%, le siguió efectos consecuencias con 33%, luego la predicción con 14%, la severidad con 10% y finalmente el diagnostico con 3%. Esta distribución se observa en la Figura 15.

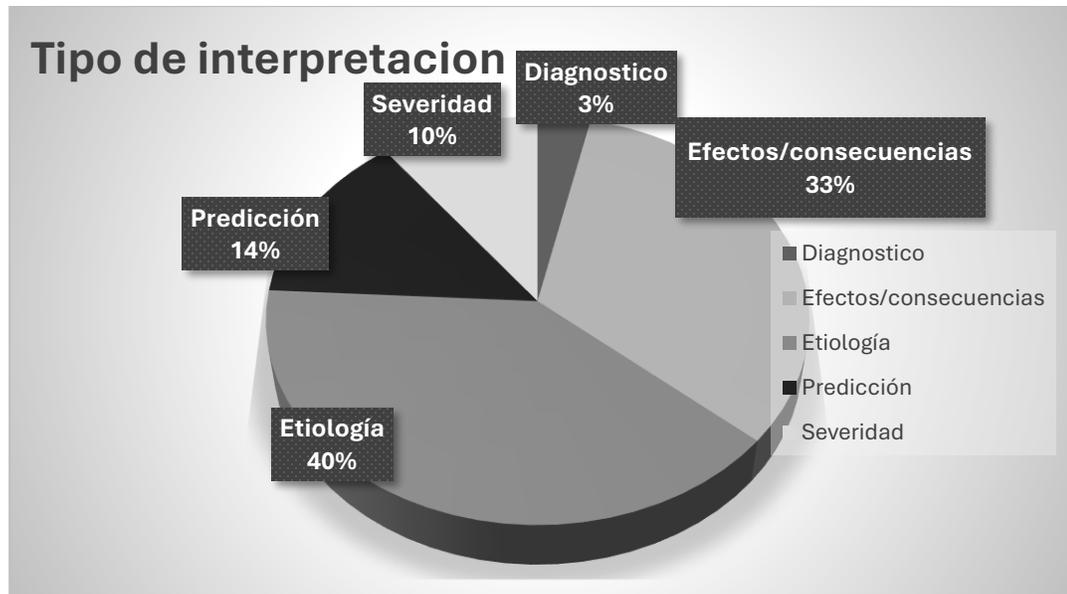


Figura 15 Distribución porcentual de los tipos de interpretaciones encontradas en los 58 artículos revisados

## 11.2 Anexo 2: Análisis Fluctuaciones sin tendencia y análisis de componentes espectrales

### 11.2.1 Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)

El análisis de fluctuaciones sin tendencia es una herramienta que nos permite estudiar la fractalidad o propiedades de escalamiento, facilitando la identificación de las correlaciones de corto y largo plazo. Esto a través del estudio del comportamiento de una ley de potencia o escalamiento en diferentes escalas temporales, sin ser estas afectadas por tendencias o a la no estacionalidad de las series estudiadas. El algoritmo para calcular DFA se presenta en el artículo [55], el cual se explica a continuación:

- 1) El primer paso del algoritmo de DFA es integrar la serie de tiempo (con una extensión o total de N muestras) de los intervalos de latidos cardiacos consecutivos, como se muestra en la siguiente ecuación:

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

Donde  $B(i)$  es el  $i$  intervalo entre latidos y  $B$  es el valor medio de los intervalos de latidos.

- 2) Dividir en ventanas de la misma longitud  $n$  la serie de tiempo integrada ( $y(k)$ ).
- 3) A cada ventana de longitud  $n$  se le calcula la tendencia lineal a través de una estimación por mínimos cuadrados ( $y_n$ ).
- 4) Luego se elimina la tendencia de la serie temporal integrada,  $y(k)$ , restando la tendencia encontrada de cada ventana.
- 5) La fluctuación cuadrática media de la serie temporal integrada  $y(k)$  ya sin tendencia se calcula de la siguiente manera:

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

Este procedimiento se calcula para todos los tamaños de ventana  $n$  (escalas temporales) desde el tamaño de ventana mínimo ( $n=4$ ) al tamaño de ventana máximo ( $n=N/10$ ), para obtener  $F(n)$ , la fluctuación cuadrática media en función del tamaño de la caja  $n$ . Además, si  $F(n)$  presenta propiedades fractales, aumentará asumiendo una ley de potencia con el tamaño de la caja  $n$ ; por lo tanto, en un gráfico de doble logaritmo se presentará una relación lineal. En tales condiciones, las fluctuaciones pueden caracterizarse por un exponente de escalamiento  $\alpha$ , el cual corresponde a la pendiente de la línea que relaciona  $\log F(n)$  con  $\log n$ .

Para evaluaciones clínicas, se calculan dos exponentes de escalamiento,  $\alpha_1$ , correspondiente a las correlaciones de corto plazo, generalmente con un tamaño de ventana  $4 \leq n \leq 11$ , y las de largo plazo correspondiente a ventanas  $11 \leq n$  [55].

La interpretación del  $\alpha_1$  es:

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= 0.5 \text{ comportamiento aleatorio} \\ \alpha_1 &= 1 \text{ comportamiento correlacionado} \\ \alpha_1 &< 0.5 \text{ comportamiento anti-correlacionado}\end{aligned}$$

### 11.2.2 Análisis de componentes espectrales

El estudio de componentes espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se calcula a partir del análisis de la densidad de potencia espectral (PSD) de la señal o serie de los intervalos de latidos consecutivos.

En esta investigación se utilizó el método del periodograma de Welch, el cual se basa en dividir la señal o serie en bloques o ventanas sucesivas que pueden o no estar traslapados (en el caso de este trabajo fue un traslape del 50% de los datos por ventana analizada). A cada uno de estos bloques se le calcula la densidad de potencia espectral a partir de la transformada rápida de Fourier (FFT). Así, la potencia espectral total de la señal se obtiene como el promedio de las densidades obtenidas para cada ventana. Este cálculo se explica a continuación:

$$A_l(k) = \sum_{n=1}^{N-1} x_l(n)w(n) e^{-j\frac{2\pi}{N}nk}$$

Donde:  $A_l$  es la transformada rápida de Fourier de la ventana siendo  $l = 1, 2, 3, \dots, L$

$n = 1, 2, \dots, N$  los datos correspondientes a la ventana

$x_{l(n)}$  es el bloque de la señal a estudiar

$w(n)$  es la ventana que se utiliza para y que en el caso de este trabajo fue la de Hamming.

Entonces el periodograma es:

$$\phi_l(k) = \frac{1}{C} |A_l(k)|^2$$

siendo C el factor de normalización:

$$C = \sum_{n=1}^N w^2(n)$$

Finalmente, la densidad de potencia espectral de la serie es:

$$PSD(k) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \phi_l(k)$$

### 11.3 Anexo 3: Tamaño del efecto

El tamaño del efecto es la magnitud de la diferencia entre los grupos estudiados. Sirve para comparar cuantitativamente resultados de diferentes estudios y es ampliamente usado en los meta-análisis [65].

Se ha recomendado enfáticamente la consideración del tamaño del efecto y se plantea que debe complementar al valor de  $p$ , para indagar sobre las diferencias significativas [65]. Y lo anterior debido a que si la muestra es lo suficientemente grande es altamente probable encontrar una diferencia significativa; por lo tanto, el tamaño del efecto puede dar mayor profundidad de entendimiento sobre los hallazgos. Ya que, si el tamaño del efecto es muy pequeño o incluso 0, aunque sí existan estas diferencias podrían cuestionarse o ser valorarlas con más cautela.

Además, el tamaño del efecto es independiente al tamaño de la muestra, por lo que es una herramienta que se debería usar siempre en conjunto con la evaluación del valor significativo  $p$ , entendiendo que [65]:

El valor  $p$  evalúa si la diferencia existe.

Y el tamaño del efecto evalúa si la diferencia es considerable o sustantiva.

Para calcular el tamaño del efecto existen diferentes índices utilizables, generalmente se pueden agrupar en dos grandes categorías: los que buscan el tamaño del efecto entre grupos y los que buscan medidas de asociación entre variables [65].

“Cohen’s  $d$ ” es un ejemplo de índice de tamaño del efecto entre dos grupos independientes que mantienen distribuciones normales, con el cual se miden las diferencias estandarizadas de las medias [65]. El valor de  $d$  se interpreta:

$d \leq 0.2$  pequeño

$d = 0.5$  mediano

$d \geq 0.8$  grande

(Si bien el 0.2 es pequeño y es notablemente menor que el 0.5 esto no significa que sea trivial o despreciable.)

Por otro lado, la correlación biserial de rangos se utiliza cuando los grupos son independientes y en las comparaciones entre grupos utilizando pruebas no paramétricas, por lo que está enfocada en generar asociaciones entre grupos. Sus valores “ $r$ ” oscilan entre -1 y +1 [66], [67] y sus valores absolutos se interpretan:

$r$  entre: 0.00 – 0.19 muy débil

0.20 – 0.39 débil

0.40 – 0.59 moderada

0.60 – 0.79 fuerte

0.80 – 1.00 muy fuerte



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00154

Matrícula: 2223804762

Diferencias en la variación del exponente de escalamiento del periodo nocturno y en la relación noche/día de las potencias espectrales de alta y baja frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre mujeres con fibromialgia y mujeres sanas.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 14:00 horas del día 12 del mes de diciembre del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. LEV GUZMAN VARGAS  
DRA. MARIA ISABEL BARRERA VILLALPANDO  
DR. GERARDO JORGE FELIX MARTINEZ

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

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

DE: CAMILA ALEJANDRA MALDONADO VEAS




CAMILA ALEJANDRA MALDONADO VEAS  
ALUMNA

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

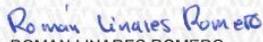
**APROBAR**



REVISÓ  
MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

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

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE



DR. LEV GUZMAN VARGAS

VOCAL



DRA. MARIA ISABEL BARRERA VILLALPANDO

SECRETARIO



DR. GERARDO JORGE FELIX MARTINEZ