



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA  
DIVISION DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**RELACIÓN ENTRE COMPLEJIDAD DE LA VARIABILIDAD  
DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y NEURODESARROLLO  
EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO**

Tesis que presenta  
**José Enrique Pérez Aquino**  
Para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica**

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

Jurado Calificador:

Presidente: DR. JUAN CARLOS ECHEVERRÍA ARJONILLA

Secretario: M. EN I. M. JATZIRI GAITAN GONZÁLEZ

Vocal: M. EN C. IVAN ROLANDO RIVERA GONZÁLEZ

México D.F. Diciembre 2010.

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
I INTRODUCCIÓN	3
II OBJETIVOS	7
III HIPÓTESIS	7
IV ANTECEDENTES	8
V CASOS DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA	24
VI RESULTADOS	30
VII DISCUSIÓN	41
VIII CONCLUSIONES	46
IX REFERENCIAS	47
ANEXOS	
I. TABLA DE VALORES DE LOS ÍNDICES DE COMPLEJIDAD	51
II. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA	55
III. TABLA DE RESULTADOS DE LAS VALORACIONES DEL NEURODESARROLLO	56
IV. FFC DEL GRUPO CON HC Y SIN HC	58
V. PRUEBAS DE NORMALIDAD	81

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la asociación entre la complejidad fractal de las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca (FFC) e indicadores clínicos del neurodesarrollo en niños con Hipotiroidismo Congénito (HC) bajo tratamiento hormonal sustitutivo.

Se planteó la hipótesis de que la complejidad de las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca o intervalos del periodo cardiaco en niños con HC bajo tratamiento hormonal se encuentra alterada y refleja la condición del neurodesarrollo; de manera tal que las diferencias en los niveles del neurodesarrollo deben reflejarse en la complejidad de la dinámica de la frecuencia cardiaca.

A partir de un grupo de 62 niños con HC con edades entre los 36 y 50 meses, y que estaban bajo tratamiento hormonal sustitutivo, se generó una base de datos documentada con valoraciones clínicas, escalas de neurodesarrollo, estudios hormonales de T3 y T4, y series de tiempo sobre FFC. Para estas últimas, a cada niño se le tomó un registro de 10 minutos de las fluctuaciones del intervalo R-R, en un estado conductual de vigilia, obtenidas como el intervalo de tiempo entre las ondas R del ECG. Las series de tiempo fueron analizadas con técnicas de estudio no lineal como el análisis de fluctuaciones sin tendencias (que proporciona el exponente fractal de corto plazo  $\alpha_1$ ) y la entropía de muestra en múltiples escalas (EM).

Estos índices de complejidad e irregularidad se relacionaron con las escalas de neurodesarrollo; evaluaciones de maduración mental de Bayley a los dos meses de edad y desarrollo de Gesell desde los dos primeros meses hasta los 36 meses de edad en los niños con HC. Para esto se establecieron tres grupos de parámetros de estas escalas: a) valores individuales de las escalas de Bayley y Gesell, b) promedio normalizado de las valoraciones de las escalas de Gesell y c) coeficiente global de neurodesarrollo normalizado. Los valores de  $\alpha_1$  y EM fueron agrupados mediante un algoritmo de conglomerados obteniendo casos con (subgrupo 1) y casos sin (subgrupo 2) alteración, los casos con alteración en complejidad fractal se consideraron aquellos cuyo valor  $\alpha_1 \rightarrow 1.5$  ( $\alpha_1 = 1.35 \pm 0.09$ ,  $n=29$ ), y sin alteración aquellos cuyo valor  $\alpha_1 \rightarrow 1$  ( $\alpha_1 = 1.07 \pm 0.08$ ,  $n=33$ ). Los casos agrupados con alteración en entropía de muestra (valores bajos,  $n=25$ ) se consideraron con EM de  $1.53 \pm 0.18$ ; en tanto que los casos agrupados sin alteración (valores altos,  $n=37$ ) con EM de  $1.87 \pm 0.10$ .

En el análisis estadístico se obtuvo la correlación entre los valores de las escalas de neurodesarrollo y  $\alpha_1$  o EM, así como la comparación de medias con prueba t de Student para muestras independientes en las escalas de neurodesarrollo para los grupos con (1) y sin (2) alteración en  $\alpha_1$  y EM. En todos los casos se valoró la normalidad en la distribución de los valores por prueba y se utilizó un nivel de significancia con  $p < 0.05$ .

Las valoraciones individuales de la escala adaptativa de Gesell a los 2 meses y los valores de  $\alpha_1 \rightarrow 1$  resultaron con un coeficiente de correlación estadísticamente significativo, **R = 0.396** ( $p < 0.05$ ). El coeficiente global de neurodesarrollo y el  $\alpha_1$  resultaron con **R = 0.149** ( $p < 0.05$ ). No obstante no se encontraron correlaciones significativas entre el  $\alpha_1$ , EM y las otras valoraciones individuales de las escalas de neurodesarrollo evaluadas.

En el análisis de medias de las valoraciones de las escalas del neurodesarrollo y  $\alpha_1$ , se encontraron diferencias significativas entre los grupos antes mencionados: en la escala motora de Gesell individual a los 2 meses (valor medio<sub>subgrupo1</sub> =  $0.607 \pm 0.222$ , valor medio<sub>subgrupo2</sub> =  $0.727 \pm 0.246$ ,  $p = 0.048$ ), en el promedio de la escala adaptativa de Gesell a los 6 meses (valor medio<sub>subgrupo1</sub> =  $0.775 \pm 0.104$ , valor medio<sub>subgrupo2</sub> =  $0.851 \pm 0.115$ ,  $p = 0.010$ ). Con EM se encontraron diferencias significativas en el promedio de la escala adaptativa de Gesell a los 6 meses (valor medio<sub>subgrupo1</sub> =  $0.774 \pm 0.111$ , valor medio<sub>subgrupo2</sub> =  $0.844 \pm 0.111$ ,  $p = 0.019$ ) y en el promedio de la escala motora de Gesell a los 24 meses (valor medio<sub>subgrupo1</sub> =  $0.957 \pm 0.105$ , valor medio<sub>subgrupo2</sub> =  $0.899 \pm 0.082$ ,  $p=0.020$ ).

Con el coeficiente global de neurodesarrollo también se encontraron diferencias significativas con  $\alpha_1$  (valor medio<sub>subgrupo1</sub> =  $-0.181 \pm 1.042$ , valor medio<sub>subgrupo2</sub> =  $0.167 \pm 0.935$ ,  $p=0.0008$ ).

Adicionalmente los valores de las medias de la frecuencia cardiaca, los índices de complejidad e irregularidad  $\alpha_1$ , EM y el parámetro RMSSD del grupo de niños con hipotiroidismo congénito se compararon con los respectivos valores de un grupo de niños sin hipotiroidismo congénito. Se encontraron diferencias significativas en EM (valor medio<sub>sin\_HC</sub>  $1.8 \pm 0.8$ , valor medio<sub>grupoHC</sub>  $1.7 \pm 0.2$ ,  $p = 0.0259$ ), frecuencia cardiaca (valor medio<sub>sin\_HC</sub>  $101 \pm 11$  lpm, valor medio<sub>grupoHC</sub>  $109 \pm 9$  lpm,  $p = 0.0001$ ) y RMSSD (valor medio<sub>sin\_HC</sub>  $25 \pm 11$  ms, valor medio<sub>grupoHC</sub>  $36 \pm 16$  ms,  $p = 0.0002$ ).

Los hallazgos de la presente tesis sugieren que en niños con HC controlado, los niveles de neurodesarrollo se vinculan con alteraciones en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca. Así, alrededor del 15% ( $R = 0.396$ ) de los cambios en  $\alpha_1$  de las FFC se pueden asociar con algunos aspectos de su neurodesarrollo adaptativo y alrededor del 7% ( $R = 0.268$ ) de los cambios están asociados a su neurodesarrollo motor. Estos aspectos del neurodesarrollo involucran capacidades de habilidad motriz, capacidad de adaptación, reacciones al medio que lo rodea, movimientos corporales y oculares. Así mismo se deduce que en la dinámica de estas fluctuaciones influyen otros factores que no están necesariamente relacionados con el neurodesarrollo y que deben ser explorados en futuras investigaciones.

## I. INTRODUCCIÓN

Los estudios físico-matemático son una base importante para el desarrollo y avance de la investigación científica mundial. Los resultados derivados de dichos estudios, junto con observaciones e informaciones continuas, han contribuido considerablemente con nuevas oportunidades de exploración en diversos tópicos. En la medicina, por ejemplo, hoy en día el diagnóstico clínico se ve favorecido por los avances en el procesamiento de señales fisiológicas, mediante la implementación y aplicación de herramientas de análisis lineal matemático. Los análisis estadísticos, geométricos y los métodos en el dominio de la frecuencia, entre otros, ofrecen evidencia sobre los mecanismos involucrados en diversos sistemas o procesos fisiológicos, arrojando información útil con relación a la presencia de dinámicas normales o patológicas.<sup>1</sup>

Estas herramientas o técnicas de análisis lineal parecen ofrecer información limitada sobre aquellos sistemas que tienen procesos dinámicos con alto nivel de integración o complejidad, puesto que sólo explican cambios en la magnitud o amplitud de los procesos. Por ejemplo, algunos estudios se basan en la hipótesis de que el neurodesarrollo infantil puede ser descrito por dinámicas funcionales lineales, pero los resultados no han sido idóneos para tomar una decisión clínica. Tal es el caso en niños recién nacidos con bajo peso, donde se utilizan datos clínicos prenatales y postnatales para predecir muerte cerebral o deterioro en el neurodesarrollo, obteniéndose un 61 - 62 % de certeza. Probablemente estos resultados son limitados por no considerar la naturaleza no lineal del neurodesarrollo humano.<sup>2</sup>

En contraste, los resultados obtenidos del análisis matemático no lineal indican que dichas técnicas aparentemente son adecuadas para describir comportamientos o características de los sistemas fisiológicos que son complejos (con un alto grado de integración y varias interacciones involucradas).<sup>3</sup>

Estas interacciones complejas pueden asociarse al hecho de que están involucrando procesos no estacionarios y con correlaciones de largo alcance en diferentes escalas de tiempo. Más aún, las técnicas no lineales se centran en la caracterización de la complejidad o estructura presentes en las señales fisiológicas de dichos sistemas.<sup>3,4,5</sup>

Un sistema que ha sido analizado con ambas técnicas mencionadas anteriormente es el sistema nervioso. Particularmente, la evidencia experimental muestra una relación entre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y las enfermedades cardiovasculares, de tal forma que algún tipo de arritmia letal está asociado a un aumento de la actividad simpática o una disminución de la actividad del nervio vago.<sup>1</sup>

Este tipo de resultados han motivado la creación de índices cuantitativos.<sup>1</sup> Uno de los indicadores más utilizados para cuantificar la actividad del SNA ha sido las oscilaciones en el intervalo de tiempo entre los latidos del corazón denominado fluctuaciones de la frecuencia cardíaca FFC (o variabilidad de la frecuencia cardíaca VFC).<sup>1</sup>

Otras evidencias experimentales muestran que en las FFC es posible identificar algunos comportamientos específicos asociados a una dinámica fractal, con correlaciones de largo alcance, manifestándose como ruido 1/f (alta frecuencia con baja amplitud y baja frecuencia con alta amplitud) con un comportamiento no estacionario e irregular.

Esto ha originado una gran variedad de mediciones cuantitativas no lineales como el exponente fractal  $\alpha_1$  derivado del análisis de fluctuaciones sin tendencias (Detrended Fluctuation Analysis)<sup>9,10,11,12,13,14,15</sup> y la entropía de muestra en múltiples escalas (EM) que miden la complejidad y la irregularidad de las señales, entre otras.<sup>15,17,18,19,20,21,22</sup>

De esta manera se han encontrado varios resultados relevantes, pues cuando los sistemas tienen alguna alteración o patología se puede presentar una dinámica periódica predominante, o por el contrario una dinámica sin correlaciones persistentes (patrones aleatorios) en donde la estructura dinámica de las fluctuaciones cambia o se pierde en comparación con los procesos fisiológicos de sujetos sanos<sup>3,4</sup>. Sin embargo, la existencia de patrones regulares también puede reflejar una dinámica saludable, por ejemplo, el ciclo vigilia-sueño y el menstrual.<sup>8</sup>

En este sentido, otros resultados sugieren que los mecanismos corticales podrían estar reflejados en los componentes fractales de las FFC de largo plazo<sup>23,24</sup> mismos que se pierden al aumentar la severidad del daño cerebral probablemente por un mayor grado de desacoplamiento fisiológico en el sistema nervioso y cardiovascular.<sup>10</sup>

En otros trabajos se reporta que en el análisis fractal y en la entropía de muestra se reflejan tendencias aleatorias o regulares en las FFC que podrían ser una particularidad de las dinámicas asociadas a procesos patológicos cardiovasculares.<sup>17,20,22,24,26,27,28</sup>

De esto, surge el siguiente cuestionamiento: ¿existen realmente cambios en las FFC que pueden estar asociados al desarrollo normal o alterado del SNC? De esta manera se asoman diferentes hipótesis al respecto. Una de ellas es que las alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) podrían reflejarse en las FFC<sup>23</sup>. Si este fuese el caso, caben otras preguntas: ¿qué relación tienen los cambios de las FFC y el SNC? o ¿Cómo son esos cambios?, ¿se pueden caracterizar?

Para encontrar las respuestas a esas preguntas se requiere evaluar cualitativa o cuantitativamente el SNC. Para ello, una posible valoración de la condición del SNC puede conseguirse en particular al conocer la condición del neurodesarrollo, la cual enfoca el análisis hacia el punto de que en las FFC podrían reflejarse alteraciones del neurodesarrollo.

Idealmente, una situación oportuna es valorar el estado del neurodesarrollo cuando se manifiestan alteraciones tales como deformaciones físicas al nacimiento, problemas motrices, problemas conductuales, problemas cognitivos, entre otros.

Clínicamente, se sabe de la existencia de una patología hormonal en la población infantil que se manifiesta con alteraciones del neurodesarrollo; esto es, Hipotiroidismo Congénito (HC). Tal entidad nosológica afecta a 1 de cada 2,458 niños nacidos en nuestro país.<sup>29</sup>

En el embarazo, es crítico el desarrollo del cerebro antes de la semana 12 de gestación ya que depende de las concentraciones hormonales tiroideas que se aportan a través de la placenta (circulación materna).

Después de la semana 12 de gestación, la glándula tiroidea fetal comienza a producir hormonas tiroideas. Sin embargo ante la presencia de HC, hay una baja sensible en la producción hormonal de la glándula tiroidea y sin tratamiento sustitutivo, se da como resultado un severo déficit neuro motor y retardo mental conocido como Cretinismo, el cual ha sido la causa más frecuente de retardo mental prevenible en la población infantil.

Su identificación y tratamiento oportuno es crítico ya que de no ser así, el daño puede llegar a ser irreversible. En general, una vez identificado el HC, su tratamiento hormonal deberá iniciarse, preferentemente, antes de los 15 días de nacido.<sup>31,32,33,34,35</sup>

En adultos con otros tipos de hipotiroidismo se manifiestan condiciones clínicas diferentes como bradicardia, reducción del metabolismo y consumo de oxígeno, entre otras, pero sin alteraciones en el neurodesarrollo. Más aún, gracias a la existencia de tratamientos hormonales sustitutivos con tiroxina, la condición de hipotiroidismo en adultos puede llegar a ser reversible.<sup>36,37,38</sup>

Junto con los niveles hormonales que se incluyen en los estudios clínicos del hipotiroidismo congénito<sup>35,37,39,40</sup>, existen evaluaciones clínicas que utilizan escalas de desarrollo y maduración mental para evaluar el desarrollo infantil. Estos indicadores clínicos del neurodesarrollo incluyen características generales de estudio como son: condición al nacimiento, morbilidad perinatal asociada, estado socioeconómico de la familia, desarrollo motor, adaptativo, lenguaje y respuesta social del niño.

Estas valoraciones ofrecen información importante sobre la condición del neurodesarrollo en el HC, y esta evaluación, desde el punto de vista expresado en la presente tesis, podría ser complementada si también se incluyen herramientas que confirmaran o sugirieran alteraciones en la complejidad de la dinámica funcional involucrada en los sistemas de regulación cardiovascular.

Como un caso particular de exploración, en este proyecto de investigación se plantea lo siguiente: ¿podrían los cambios en la complejidad de las FFC estar relacionados con la evaluación por escalas clínicas del neurodesarrollo en niños con HC? La hipótesis de este trabajo se basa en la suposición de que en general el SNC de niños con HC pudiera estar alterado y por ende las FFC también están alteradas y reflejan la condición del neurodesarrollo.

En este trabajo se propuso entonces aplicar técnicas de análisis no lineal en series de datos de las FFC de niños con HC y correlacionar los resultados con indicadores de la maduración o desarrollo infantil, para determinar si hay alguna asociación entre índices de complejidad e irregularidad, e índices de neurodesarrollo.

Es fundamental mencionar que el propósito de examinar estos procesos, es discernir si existen cambios generales en la dinámica funcional del neurodesarrollo que se manifiesten en las FFC, en el contexto de presentarse dinámicas más regulares o por lo contrario aleatorias en los casos con menor neurodesarrollo.<sup>3,4</sup>

A la fecha de este escrito, en lo general, la exploración del neurodesarrollo no ha sido abordada desde el punto de vista del análisis de las FFC con herramientas no lineales como  $\alpha_1$  y EM.

De hecho, después de una revisión exhaustiva de la literatura, no se encontraron antecedentes de trabajos donde se analicen las FFC de niños con HC utilizando el exponente fractal.

Más aún, no se detectaron reportes de registros de las FFC en niños con este padecimiento, con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. Lo más cercano que se encontró fue el reporte, en 2006, de un caso de hipotiroidismo congénito fetal (38 semanas) con reducción de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca<sup>40</sup>.

## II. OBJETIVOS

### Objetivo General

Determinar la relación entre la complejidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca con indicadores clínicos del neurodesarrollo en niños con HC sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo.

### Objetivos Específicos

- Generar una base de datos con fluctuaciones de la frecuencia cardiaca de corto plazo, mediante la obtención de registros en una población caracterizada clínicamente de niños con HC del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (LSND-INP). Así mismo, complementar dicha base de datos con indicadores clínicos del neurodesarrollo de la misma población empleados por el LSND-INP.
- Analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca con herramientas matemáticas no lineales (Análisis de fluctuaciones sin tendencias y Entropía en múltiples escalas) que exploran la complejidad en las mismas.
- Correlacionar los resultados de complejidad con indicadores clínicos del neurodesarrollo.

## III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La complejidad en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en niños con HC y bajo tratamiento hormonal sustitutivo se encuentra alterada y refleja la condición del neurodesarrollo; de manera tal que valores altos en los indicadores clínicos de neurodesarrollo se reflejan en valores de mayor complejidad en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca\*.

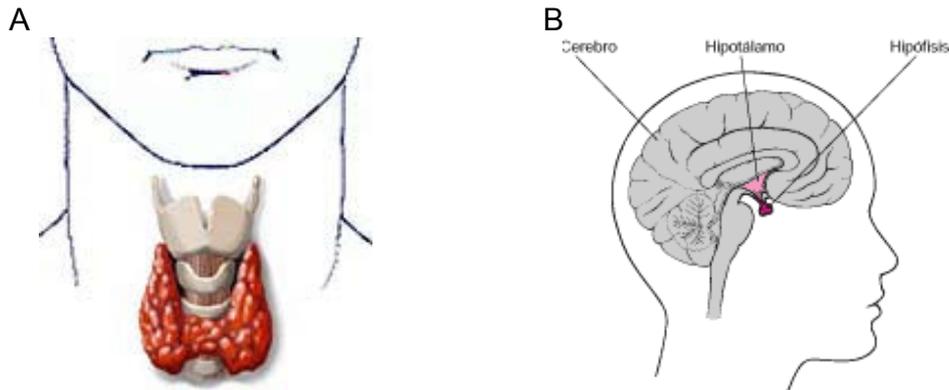
---

\* Se asume una posible relación lineal.

## IV. ANTECEDENTES

### El Hipotiroidismo Congénito y el Neurodesarrollo Infantil

La glándula tiroidea (GT) Figura 1A, tiene como función básica producir hormonas con profundos efectos en la actividad cardíaca, desencadenando manifestaciones clínicas que se hacen presentes en personas adultas con hipertiroidismo e hipotiroidismo, tales como cambios en la frecuencia cardíaca, trabajo cardíaco y en la contractilidad.<sup>32</sup>



**Figura 1. Descripción. (A) La glándula tiroidea endocrina esta formada por dos lóbulos y se localiza por debajo del cartílago cricoides y por arriba del esternón con un lóbulo en cada lado unido por una extensión (zona central). (B) La glándula endocrina hipófisis se aloja sobre la fosa del hueso esfenoides (silla turca) en la base del cráneo.<sup>38</sup>**

La función de la GT es controlada por la glándula hipófisis que es una de las glándulas más irrigadas<sup>38</sup>, Figura 1B. Esta glándula localizada en la parte inferior del cerebro (silla turca) produce la hormona estimulante tiroidea (Thyroid Stimulating Hormon o TSH) que induce la secreción de las hormonas por la GT. La variedad de hormonas tiroideas se forman cuando moléculas de yodo (obtenido de una alimentación balanceada) se unen al aminoácido llamado tirosina formando monoyodotirosina T1 y diyodotirosina T2 según el caso. La unión del yodo puede darse también sobre dos moléculas de tirosina previamente enlazadas (tironina) formando la monoyodotironina y la diyodotironina. La unión de moléculas T2 forman la hormona tetrayodotironina, también llamada tiroxina o T4 que contiene 4 átomos de yodo; y la unión de una molécula de T1 y otra de T2 forman la hormona triyodotironina o T3 que tiene 3 átomos de yodo.<sup>31,35,38</sup>

La descomposición de la tiroglobulina y las hormonas tiroideas se da por medio de un proceso de hidrólisis, de tal forma que la T3 y T4 llegan a la sangre. Sin embargo, hay una proteína plasmática transportadora de compuestos yodados (PBI) que puede estar o no ligada; si las hormonas tiroideas no están ligadas a esta proteína se denominan T3 libre y T4 libre.<sup>31,35,38</sup>

El HC se define como una producción insuficiente de hormonas tiroideas que se manifiesta desde la etapa intrauterina de la vida; ya sea por agenesia (mal desarrollo de la glándula tiroidea denominado también como atirois), disgenesia con migración anómala (nódulo

tiroideo) o por disfunción (dishormonogénesis o causas hipotálamo-hipofisarias) de la glándula tiroides. El HC es más frecuente en niñas que en niños.<sup>30,34</sup>

Alrededor de la semana 12 de la gestación, el feto es incapaz de producir el total de sus requerimientos de triyodotironina T3 y tiroxina T4 y estos son cubiertos por la madre, a través de la placenta. Las variaciones del aporte placentario o un desarreglo tiroideo fetal, o ambos, pueden ocasionar tres tipos de condiciones: hipotiroxinemia transgestacional sin hipotiroidismo fetal, con hipotiroidismo fetal y eutiroxinemia transgestacional con hipotiroidismo fetal.<sup>29,30</sup>

A falta de T3 y T4 se puede provocar un retraso irreversible, si no se trata en los tres primeros meses de nacido, debido a un crecimiento o desarrollo psicomotriz deficiente.<sup>40</sup> Casi todos los signos y síntomas se basan en crecimiento abajo de lo normal, baja temperatura basal, resequedad de la piel y retraso psicomotriz.<sup>40</sup> Cuando se tienen presentes más de una manifestación clínica se considera que ya existe un daño neurológico.

Para confirmar los signos y síntomas clínicos, los datos de laboratorio deben indicar concentraciones séricas T4 inferiores a 6 ng/dL e inferiores a 0.8 ng/dL de T4 libre, también las concentraciones séricas de T3 deben ser menores a 130 ng/dL e inferiores a 1.4 pg/mL para T3 Libre, las concentraciones séricas THS pudieran estar elevadas.<sup>40</sup>

En nuestro país, en el LSDN-INP, se ha llevado a cabo en los últimos años un seguimiento continuo del desarrollo infantil y cuenta con un grupo de niños con HC clínicamente caracterizado, al que a la fecha se sigue dando un seguimiento del neurodesarrollo y tratamiento hormonal.<sup>30,34</sup>

### **Escalas de Desarrollo y de Maduración Infantil: Valoración del Neurodesarrollo.**

El desarrollo infantil es una evolución continua, en la que el niño aprende a dominar niveles cada vez más complejos de movimiento, pensamiento, sentimiento y relación con los demás.<sup>33,41</sup> Las escalas de desarrollo Gesell (EDG) y de maduración mental Bayley (MMB) enfrentan a los niños con situaciones o tareas que capturan su atención y producen respuestas de conducta que son observables.

En general el objetivo principal es realizar mediciones para identificar características particulares entre un niño sano y otro no sano. La escala de calificación estándar de dichos comportamientos proporciona información sobre la naturaleza de las conductas sociales y objetivas del niño hacia su ambiente, según se expresen en actitudes, intereses, emociones, nivel de actividad y tendencia a alcanzar o abandonar la estimulación.<sup>33,41,42</sup>

La teoría de desarrollo de Arnold Gesell se basa en la interacción entre el desarrollo físico y mental. La escala de Gesell representa la tendencia general del desarrollo conductual desde las 4 semanas hasta los cinco años y está establecida por edades, siendo las más importantes 4, 16, 28 y 40 semanas, así como 12, 18, 24 y 36 meses.<sup>41,42,43</sup>

El reporte de neurodesarrollo se lleva a cabo mediante campos de conducta estándar que son representativos de los diferentes aspectos del crecimiento. Estas conductas son: **Motriz o Motora, Adaptativa, Lenguaje y Personal – Social.**

La escala **Motora** examina las implicaciones neurológicas y la capacidad motriz por medio de movimientos corporales como reacciones de postura, posición de la cabeza, sentarse, pararse, etc., y coordinación motriz.<sup>41,42,43</sup>

La escala **Adaptativa**, esta relacionada con la adaptación sensorial motora del niño ante objetos y situaciones que incluyen habilidad motriz en la solución de problemas, la coordinación de movimientos oculares y manuales para alcanzar objetos y la capacidad de adaptación ante problemas sencillos.<sup>41,42,43</sup>

La escala **Lenguaje**, esta relacionada con toda forma de comunicación visible, lenguaje articulado, audible, también esta compuesta por imitación y comprensión de lo que expresan otras personas.<sup>41,42,43</sup>

La escala **Personal - Social** comprende las reacciones personales del niño ante la cultura social del medio en el que vive, como son el control de la micción y defecación, capacidad para alimentarse, higiene, independencia en el juego, colaboración y reacción adecuada a la enseñanza, etc.<sup>41,42,43</sup>

Este desarrollo tiene un profundo impacto social, en el pensamiento y en el lenguaje del niño. Con esto, el niño puede tener más control sobre sus acciones que le permiten moverse en el medio en que se encuentra y también le permite tener el control sobre sus movimientos que le permiten alcanzar, asir y manejar objetos pequeños.<sup>34,41,42,43</sup>

Cuando se aplican dichas escalas se mide una edad cronológica. Para determinar la edad, se considera a los reactivos que el niño cubre en su totalidad como la edad basal. A esta edad se le suma la fracción de tiempo que representan los reactivos logrados en las edades siguientes hasta llegar a una edad en la que no le es posible realizar ninguno de sus reactivos.

Si este valor es cercano a su edad cronológica real y también es cercana al valor promedio resultante de la prueba entonces se puede confiar en que el niño tiene un desarrollo de acuerdo a su edad. En caso contrario, si la edad cronológica medida esta por debajo de su edad cronológica real y además esta por debajo 2 veces la desviación estándar del valor medio de la prueba entonces el niño tiene un desarrollo que no corresponde a su edad y por lo tanto requiere de atención.<sup>41,42,43</sup>

Por su parte, la escala de Bayley valora el desarrollo mental, motor y de relación social (conducta) infantil de 1 a 42 meses de edad. La escala de Bayley I corresponde al trabajo de la Dra. Nancy Bayley quien desarrolló este instrumento para la estimación del nivel de desarrollo infantil, obteniendo un valor estándar normal de una población de niños de los Estados Unidos de Norteamérica. Esta escala fue publicada por primera vez en el año de 1969 y en el año 1993 se publicó la escala de Bayley II que es una versión mejorada.<sup>41,42,43</sup>

La escala de Bayley, al igual que la escala de Gesell, está estructurada por etapas estándar que están arregladas de tal forma que se aplican pruebas de menor a mayor complejidad, representando con ello, la maduración del desarrollo en habilidades cognitivas y motoras del niño. A cada etapa le corresponde una puntuación que se ajusta a un valor promedio de 100 con una desviación estándar de +/- 15 de acuerdo a unas tablas llamadas Índices de Desarrollo Mental e Índices de Desarrollo Psicomotor, además se incluye una tabla del nivel de comportamiento. Estas tablas se convierten entonces en referencia del desarrollo normal de un niño de la misma edad.<sup>41,42,43</sup>

Las escalas de Bayley son: **Psicomotriz**, **Mental I**, **Mental II** y **Psicomotricidad**. La escala **Psicomotriz** evalúa el desarrollo de músculos grandes y mientras que la escala **Psicomotricidad** evalúa los movimientos finos. Dichas evaluaciones se realizan a través de actividades motoras gruesas y la manipulación de objetos, incluyendo la coordinación sensorial – motora. El desarrollo motor está comprendido en dos etapas: la primera esta caracterizada por el crecimiento de la cabeza antes que los brazos y tronco, luego el crecimiento de brazos y tronco antes que las piernas. En la otra etapa, el crecimiento de la cabeza, tronco y brazos es antes que las manos y los dedos. Por ejemplo, en el primer trimestre de vida, en la conducta motriz se debe presentar reflejo tónico simétrico cervical, manos cerradas y cabeza tambaleante.<sup>41,42,43</sup>

La escala **Mental I** o **Mental II** evalúa como el niño es capaz de conocer (cognoscitiva): percibe, piensa y acepta el medio que le rodea, incluyendo memorización, aprendizaje y vocalización. Se basa en que el niño nace con una curiosidad innata para interactuar y entender el ambiente que le rodea.<sup>41,42,43</sup>

En investigaciones del Neurodesarrollo infantil en niños con HC se ha encontrado que en niños menores de 2 años el HC tiene diferentes efectos en la maduración del cerebro que alteran el lenguaje, el control de postura, coordinación movimiento finos de ojos y manos y que algunas de estas deficiencias probablemente sean inevitables.<sup>32</sup>

Otro resultado interesante reportado por Nakamizo<sup>33</sup>, en 2007, es que en general niños con HC bajo tratamiento hormonal sustitutivo tienen un nivel de desarrollo mental similar al de niños sin HC; sin embargo, en niños con bajo peso y corta edad, si parecen existir diferencias significativas en su desarrollo mental.

## El Sistema Nervioso Central

El funcionamiento del sistema nervioso es muy complejo y en la actualidad no hay una descripción funcional sencilla y detallada. Anatómicamente el Sistema Nervioso puede ser dividido en dos partes: el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP).<sup>16,38</sup>

El SNC consiste en el cerebro y la medula espinal constituidos por miles de millones de células nerviosas unidas u organizadas de forma tal que dan una respuesta rápida a cualquier estado. Este sistema es considerado el centro control del Sistema Nervioso y es el eje de integración de la homeostasis, movimientos y muchas otras funciones del cuerpo humano.<sup>16,38</sup>

El SNP esta constituido por neuronas llamadas neuronas aferentes o sensoriales y neuronas eferentes. Las neuronas aferentes reciben información de los receptores sensoriales que se encuentran localizadas en todo el cuerpo y cuya función es monitorear las condiciones internas y externas a las que se ve rodeado el cuerpo humano. Entonces el SNC recibe la información y determina que respuesta se requiere. El SNC es el centro de integración de los reflejos neuronales.<sup>38</sup>

Las neuronas eferentes tienen la función de transmitir la señal de respuesta del SNC a las células efectoras del cuerpo. En este caso, la vía neuronal efectora se divide en vía somática motora que inerva en músculo esquelético y vía autonómica que controla el músculo cardiaco, músculo liso, glándulas exocrinas, algunas glándulas endocrinas y ciertos tejidos adiposos.<sup>38</sup>

La parte autonómica del SNP es también llamado Sistema Nervioso Visceral (SNV) porque controla contracciones y secreciones en varios órganos internos. A su vez, las neuronas efectoras autonómicas se dividen en vía simpática y parasimpática. Muchos órganos internos reciben inervación de ambas vías y ejercen un control antagónico sobre una simple acción.<sup>38</sup>

Otro aspecto importante del SNC es que procesos importantes se pueden llevar a cabo sin una señal de entrada (estimulo) o de salida del SNP, es decir el SNC tiene la habilidad de iniciar actividad sin una estimulo sensorial y no necesita crear una salida medible. En ciertos casos el SNC no ejerce ninguna acción directa como en el pensamiento y el sueño que se llevan a cabo a niveles superiores complejos del cerebro.<sup>38</sup>

## Origen de las FFC.

Con la aplicación de herramientas no lineales al índice del SNA, el principal resultado encontrado es que la estructura presente en las FFC está alterada en comparación con la estructura presente en las FFC en sujetos sanos.<sup>6,7</sup>

Hasta hoy en día los mecanismos que intervienen en la regulación de las FFC no han sido directamente caracterizados. Dichas fluctuaciones surgen de una continua interacción y acoplamiento entre los mecanismos de control así como influencias externas sobre los mismos sistemas. Por lo demás, una separación de los mecanismos intrínsecos y de control cardíaco en el nodo auricular no es trivial.<sup>3,4</sup>

Se sabe que la frecuencia cardíaca está determinada por la acción de la despolarización de las células del nodo SA en el corazón y el intervalo de tiempo entre los potenciales de acción puede ser alterado modificando la permeabilidad de dichas células a diferentes iones.<sup>1,38</sup>

Si se incrementan las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  se modifica el potencial de las células del marcapasos acelerando la despolarización y aumentando así la frecuencia cardíaca. Si disminuye la permeabilidad del  $\text{Ca}^{2+}$  o aumenta la permeabilidad de  $\text{K}^+$  la despolarización se desacelera y la frecuencia cardíaca disminuye.<sup>1,38</sup>

Dichas concentraciones se ven alteradas por liberación de los neurotransmisores autonómicos parasimpático y simpático que tienen efecto en los músculos, nervios y tejidos excitables.<sup>1,38</sup>

En dichas estructuras los neurotransmisores provocan un aumento o disminución en la permeabilidad de los iones que modifican el potencial de membrana de las células. La estimulación simpática acelera la frecuencia cardíaca mediante la catecolamina norepinefrina y epinefrina que incrementan la permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>1,38</sup>

Los neurotransmisores parasimpáticos como la acetilcolina disminuyen la frecuencia cardíaca, la ausencia de este neurotransmisor detiene la despolarización y por ende la contracción del músculo esquelético alterando así la frecuencia cardíaca.<sup>1,38</sup>

La actividad parasimpática y del nervio vago interactúa constantemente<sup>1</sup> y dicha actividad eferente directamente sobre el nodo sino auricular está caracterizada por descargas sincronizadas con cada ciclo cardíaco que puede ser modulado por oscilaciones centrales (centro respiratorio y vasomotor) y periféricas (presión arterial y movimientos respiratorios).<sup>1</sup> Estas oscilaciones generan fluctuaciones en las descargas neuronales eferentes que se manifiestan como oscilaciones cortas o largas del ciclo cardíaco.<sup>1,38</sup>

En condiciones de reposo, prevalece la actividad del nervio vago y por ello se considera que las FFC presentes en dichas condiciones representan un fino mecanismo de control latido a latido.<sup>1</sup>

## Herramientas de análisis lineal y no lineal de las FFC.

Con base en diversos estudios realizados se ha encontrado que en las señales provenientes de sistemas fisiológicos sus cambios o fluctuaciones podrían caracterizarse por presentar un grado u orden especial “estructura dinámica”. Algunas investigaciones consideran estas fluctuaciones como “ruido” ya que todos los sistemas fisiológicos trabajan sobre un punto de operación óptimo que es considerado normalmente como el valor medio del parámetro en cuestión. Sin embargo, se ha encontrado que los sistemas fisiológicos también trabajan fuera de ese punto de operación.<sup>12</sup> Esta estructura presente en las fluctuaciones tiene una complejidad inherente y se han desarrollado herramientas para su estudio, su análisis se ha abordado desde diferentes perspectivas.

### *Análisis Lineal*

En particular para la medición y análisis de las FFC, se han propuesto métodos lineales en el dominio del tiempo y la frecuencia. Estos métodos detallan el comportamiento de la regulación autonómica cardiaca mediante la cuantificación de las fluctuaciones del ritmo sinusal; cuando los cambios en las fluctuaciones son rápidos, interviene la modulación del parasimpático y los cambios lentos están relacionados con una combinación de la modulación simpático - parasimpático junto con otros factores no autonómicos.<sup>3,4</sup> Estas herramientas de análisis lineal se enfocan en la amplitud o magnitud de las FFC.<sup>3,4</sup>

En estos casos, los análisis en el tiempo depende del ritmo sinusal derivado del intervalo de tiempo entre ondas R del ECG, considerando solamente latidos normales (N) o pares de latidos (NN).<sup>3,4</sup>

Entre los cálculos lineales de las FFC, los más comunes son: la desviación estándar entre intervalos R-R normales (SDNN), la desviación estándar de los promedios de 5 minutos en un registro de 24 horas (SDANN), el porcentaje de diferencias cuadráticas entre los intervalos normales mayor a 50 ms (PNN50) y la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas entre intervalos R-R (RMSSD).<sup>1</sup>

El análisis de las FFC en el dominio de la frecuencia, determina como el nivel de potencia se distribuye a través de diferentes bandas de frecuencia con relación a los mecanismos de control autonómicos. Entre las mediciones más comunes se encuentran la potencia espectral hasta 0.4 Hz (Potencia Total), el espectro de potencia ultra bajo desde cero hasta 0.003 Hz (Ultra Baja Frecuencia), el espectro de muy baja potencia de 0.003 hasta 0.04 Hz (Muy Baja Frecuencia), el espectro de baja potencia de 0.04 hasta 0.15 Hz (Baja Frecuencia), el espectro de alta potencia de 0.15 hasta 0.4 Hz (Alta Frecuencia) y la relación de potencias entre las bandas de baja y alta frecuencia del espectro de potencia (Baja/Alta Frecuencia).<sup>1,3,4</sup>

Estas técnicas de análisis lineal de las FFC han sido extensamente empleadas en diversos estudios relacionados con alteraciones de la glándula tiroidea y otras enfermedades en pacientes adultos. Por ejemplo, resultados sugieren que la deficiencia de la hormona tiroidea está asociada con un incremento de la actividad simpática del sistema autónomo cardiaco.<sup>36</sup> Se encontró una reducción del componente en la banda de

baja frecuencia en los sujetos con hipotiroidismo en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ) en una maniobra que estimula la vía simpática por otra parte se obtuvo un aumento del componente en la banda de alta frecuencia en los sujetos con hipotiroidismo en comparación con el grupo control. Los cambios en dicha actividad simpática pudieran ser explicados por una adaptación secundaria del sistema como respuesta a una alteración cardiovascular.<sup>36</sup>

En otros estudios, se ha encontrado que el Hipotiroidismo Subclínico (HS) en adultos puede alterar la modulación autonómica de la frecuencia cardiaca en relación con los niveles de la hormona TSH. En las FFC no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con HS y el grupo control pero si se encontraron diferencias significativas en el parámetro SDNN entre subgrupos de HS con diferentes niveles de TSH.<sup>37</sup>

### **Análisis No lineal: Análisis Fractal de Series de Tiempo y Entropía en Múltiples Escalas.**

Como se mencionó anteriormente en la introducción, en las FFC se pueden encontrar comportamientos asociados a una dinámica fractal. En general, existe una gran variedad de formas naturales que comparten las características de un objeto fractal como las ramas de los árboles y la formación de corales, también un gran número de estructuras cardiovasculares incluyendo arterias, venas, la red de His-Purkinje entre otras.<sup>3,12</sup>

La palabra fractal fue inventada por el matemático francés B. Mandelbrot en 1975, proviene del latín *fractus* (quebrado) y en el contexto que nos atañe, se refiere a una figura plana o espacial, compuesta de infinitos elementos, que tienen la propiedad de que su aspecto y distribución estadística no cambian en cualquiera que sea la escala a la que se observe.<sup>45</sup>

En un principio, los matemáticos generaban estructuras geométricas complejas con la iteración de un número infinito (intervalo de escalas) de reglas de transformación (generador) de simples objetos (condiciones iniciales) como líneas, triángulos, cuadrados, etc.

Entonces, la geometría euclidiana explicaba dichas estructuras complejas separándolas o descomponiéndolas en un número muy grande de objetos euclidianos y dicha estructura se traducía en un gran conjunto de cifras que no permitían caracterizar su complejidad.

Mandelbrot en 1982 remarcó esta situación. Y así desarrolló y nombró a la geometría fractal como una extensión de la geometría euclidiana, en donde los objetos complejos pueden ser caracterizados por algoritmos recursivos que se extienden a dimensiones con rangos de números no enteros.<sup>46</sup> El propósito principal del análisis fractal en las series de tiempo es identificar la presencia de una o varias características como auto similitud, ley de potencia y escalas invariantes.

**Auto-similitud.** Si observamos un objeto y encontramos que sus partes son exactamente iguales que el objeto completo se tiene un objeto fractal exacto y cuando las partes son estrictamente similares se le denomina objeto fractal estadístico.

Un objeto fractal exacto es isótropo ya que el objeto en todas las escalas de observación es uniforme para todas las direcciones. Un objeto fractal que no sea uniforme en alguna dirección se considera entonces que presenta la característica denominada **auto-afinidad**. En general, la auto-afinidad caracteriza a las series de tiempo de las señales fisiológicas es decir presentan correlaciones de largo plazo o auto-afinidad temporal.<sup>12</sup>

**Ley de potencia.** Dada una medición  $q$  que depende de  $s$  (escala de observación):  $q = f(s)$ . En un objeto o curva fractal,  $q$  no converge, si no que presenta una relación de ley de potencia con  $s$ . Si el valor de  $s$  disminuye,  $q$  se incrementa sin ningún límite:  $q = ps^\varepsilon$ , donde  $p$  es un factor de proporcionalidad y  $\varepsilon$  es un valor negativo denominado exponente fractal.<sup>12,13</sup> Este valor  $\varepsilon$  puede ser determinado por la pendiente de la regresión lineal de los pares ordenados  $\log q$  vs  $\log s$ :

$$\log q = \log p + \varepsilon \log s.$$

**Escalas Invariantes.** Así, la razón entre dos mediciones de  $q$  en dos escalas diferentes  $s_1$  y  $s_2$ , depende únicamente de la razón  $s_2/s_1$  (más no de las escalas de observación en específico).

$$q_2 / q_1 = ps_2^\varepsilon / ps_1^\varepsilon = (s_2 / s_1)^\varepsilon$$

En fractales estadísticos, ambos lados de la ecuación son iguales en términos de su distribución. La razón  $s_2/s_1$  puede cambiar sin afectar la validez de esta última ecuación, que comúnmente se conoce como la propiedad de **escala invariante** en objeto fractal.<sup>12,15</sup>

Existen diversas técnicas de análisis fractal como el rango escalado de Hurst, fluctuaciones sin tendencia y análisis de varianza en ventanas escaladas. En particular, el Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias ha sido utilizado para cuantificar la complejidad o propiedad de escalamiento fractal en series de datos fisiológicos y es una de las herramientas más utilizadas en el estudio de las FFC.<sup>47</sup>

Por lo anterior, en este estudio se aplicó justamente el análisis de fluctuaciones sin tendencias (*Detrended Fluctuation Analysis*, DFA). Como primer paso para el cálculo del DFA se debe considerar la eliminación de la tendencia en la serie de datos por analizar.

Para eliminar la tendencia, a partir de una serie de tiempo original primero se suman todos los datos y se le resta el valor promedio (integración) de acuerdo a la siguiente expresión:

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [X(i)] - Z_{promedio} \quad (1)$$

donde  $k = 1, 2, 3, \dots, N$ ,  $i$  es cada elemento de la serie de tiempo original y  $Z_{promedio}$  es el promedio de la serie de tiempo de longitud  $N$ . Luego se elimina la tendencia local  $(y_n - y_{jn})$ , obteniéndose la fluctuación cuadrática media  $F$  para ventanas de datos no traslapadas en función de diferentes tamaños de ventanas  $n$  (o escalas de tiempo):<sup>†</sup>

$$F_n = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (y_j - y_{j,n})^2} \quad (2)$$

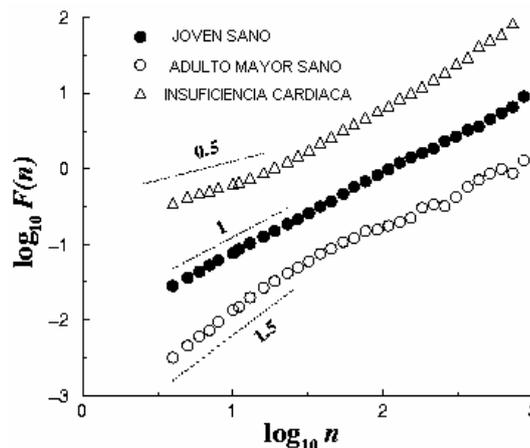
Se asume entonces que las fluctuaciones  $F$  dependen del tamaño de ventana  $n$  en forma de ley de potencia:

$$F_n = pn^\alpha \quad (3)$$

Así es posible obtener el exponente fractal  $\alpha_1$ , que usualmente es estimado por medio de una relación lineal  $\log F_n$  versus  $\log n$  de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\log F_n = \log p + \alpha \log n \quad (4)$$

El  $\alpha_1$  cuantifica las FFC en diferentes escalas caracterizando las correlaciones a largo plazo.<sup>48</sup> Justamente, el  $\alpha_1$  puede reflejar el grado de regularidad (no determinista) o aleatoriedad en la serie de datos. Para valores de  $\alpha_1 \rightarrow 0.5$  se tiene un comportamiento aleatorio (ruido blanco) sin correlaciones de largo plazo. Por el contrario,  $\alpha_1 \rightarrow 1.5$  puede representar un comportamiento regular que está alejado del comportamiento fractal en donde  $\alpha_1 \rightarrow 1$ . Estudios han mostrado que la pérdida de esta complejidad fractal introduce una alta periodicidad en las FFC, Figura 2.<sup>3,12,14,17,48</sup>



**Figura 2. Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias.<sup>54</sup> Relación entre  $\log_{10} n$  las fluctuaciones cuadráticas medias y  $\log_{10} F(n)$  la raíz cuadrática de las fluctuaciones al cuadrado.**

<sup>†</sup> Esta tendencia se estima a partir de un ajuste con un polinomio de orden 1 o mayor.

El  $\alpha_1$  es el exponente de corto plazo y se estima a partir de ventanas de 4 a 11 datos; en tanto que el exponente de largo plazo  $\alpha_2$  se estima a partir de las ventanas mayores a 11 datos.<sup>1,14</sup> En este trabajo se usó el exponente fractal de corto plazo  $\alpha_1$  porque la longitud de los registros utilizados no supera 1000 datos en promedio, limitando de esta manera la estimación para el cálculo de  $\alpha_2$ .

Resultados relevantes muestran que en sujetos sanos las series de tiempo de las FFC se consideran como fractales dada la auto-similitud que se muestra en diferentes escalas de observación.<sup>48</sup> Además, El  $\alpha_1$  muestra diferencias significativas entre sujetos (adultos y jóvenes) con algún padecimiento cardíaco o durante la etapa de sueño non-REM entre otros resultados.<sup>10,14,15,24,26,27</sup>

Otras investigaciones han relacionado al  $\alpha_1$  con la estimulación simpática y parasimpática. Dada la gran importancia del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) sobre el sistema cardiovascular, hay trabajos que describen al  $\alpha_1$  como un posible indicador del SNA.

Bajo este argumento, resultados recientes han encontrado que distintos efectos de la regulación autonómica se reflejan en el  $\alpha_1$  y al existir una disminución de la regulación del parasimpático vía el nervio vago, se produce un aumento del  $\alpha_1$ .<sup>48,49,50</sup> Así mismo se ha reportado que la regulación vía el nervio vago parece estar más involucrada con la generación de estructuras no lineales en las FFC.<sup>6</sup>

En sujetos sanos adultos, una investigación ha revelado que los índices no lineales ( $\alpha_1$  entre otros) están significativamente relacionados con la edad ( $P < 0.001$ ) de tal forma que los valores de  $\alpha_1$  disminuyen ( $\alpha_1 < 1$ ) con un incremento en la edad, lo cual puede ser explicado por una disminución en la regulación autonómica en edad avanzada.<sup>6</sup>

También en este mismo sentido, se ha indicado que en relación a la edad, el sistema cardíaco autonómico permanece sin alteraciones ya que no hay diferencias significativas entre los valores de  $\alpha_1$  de sujetos adultos y adultos mayores sanos, mientras que los mecanismos de regulación neuro autonómicos se ven reducidos.<sup>51</sup>

En niños, se ha reportado que el valor de  $\alpha_1$  total en la etapa fetal es similar al de adultos y pudiera estar reflejando una actividad parasimpático desde aproximadamente las 21 semanas de gestación.<sup>52</sup> Además, otros argumentos indican que los cambios del  $\alpha_1$  durante la gestación podrían no solo ser producidos por la maduración del sistema autónomo o central, si no también por las etapas de sueño y no sueño que tiene que ver con las vías corticales y sub-corticales del cerebro.<sup>23</sup>

Por otra parte, la entropía es otra herramienta que se ha propuesto para medir la complejidad fractal de las series de datos de parámetros fisiológicos e igualmente se ha utilizado como un indicador del SNA.<sup>17,18,19,20,21,63</sup>

Las diferentes técnicas de análisis de la entropía se han utilizado para determinar cambios en un sistema complejo y puede ser aplicada a series de tiempo de señales fisiológicas de corto plazo y con ruido.<sup>10,21,22,63</sup>

La palabra **entropía** en Física se define como la magnitud que determina el grado de desorden o aleatoriedad molecular que existe en los sistemas termodinámicos y la entropía asociada con sistemas dinámicos (estructuras que dependen de condiciones iniciales y después de un tiempo finito cambian sus condiciones) se define como la medida de la generación de nueva información.<sup>21, 22, 25</sup>

A raíz de diversos estudios se ha generado una familia de pruebas estadísticas como la entropía aproximada, con un uso extendido en estudios clínicos sobre señales cardiovasculares.

La expresión  $ApEn(m, r, N)$  (7) es la entropía aproximada. Para medir el grado de regularidad este método examina épocas de series de tiempo similares; épocas más frecuentes y más afines arrojan valores bajos de entropía de tal manera que refleja una alta regularidad.

Esto es realizado al evaluar patrones de longitud  $m$  determinando la probabilidad de que existan otras secuencias de datos a lo largo de la serie similares de la misma longitud  $m$  (con una tolerancia  $r$ ).

$C_i^m(r)$  se define como la frecuencia de ocurrencia similares de longitud  $m$ , tolerancia  $r$  y  $d(x[i], x[j])$  se define como la máxima diferencia entre los componentes escalares  $x[i]$  y  $x[j]$ ,  $j \leq (N - m - 1)$ .<sup>19,20,21</sup>

$$C_i^m(r) = \frac{(d(x[i], x[j]) \leq r)}{(N - m - 1)} \quad (5)$$

$\Phi^m(r)$  es el cálculo de la prevalencia de patrones recurrentes de longitud  $m$  con tolerancia  $r$ , de donde  $\sum_i$  es la suma desde  $i = 1$  hasta  $(N - m - 1)$ :

$$\Phi^m(r) = \sum_i \ln( C_i^m(r) / (N - m - 1) ) \quad (6)$$

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \quad (7)$$

Adicionalmente fue creada otra familia de parámetros llamada entropía de muestra que solventa algunas inconsistencias de la entropía aproximada ya que no tiene dependencia marcada con la longitud de la serie de datos.<sup>19,20,21,63</sup>

Richman y Moorman<sup>21</sup> definen  $B_i^m(r)$  como:

$$B_i^m(r) = \frac{((x_m[i], x_m[j]) \leq r)}{(N - m - 1)} \quad (8)$$

Con  $1 \leq j \leq (N - m)$  y  $j \neq i$  se excluyen las auto comparaciones de los patrones que se presentan en la entropía aproximada.<sup>22</sup>

Una vez que se obtiene la frecuencia de ocurrencia de dichos patrones, se compara con la frecuencia de ocurrencia de las recurrentes de longitud  $m + 1$  (7).<sup>19,20,21</sup>

Entonces:

$$B^m(r) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r)}{(N - 1)} \quad (9)$$

En consecuencia,  $B^m(r)$  es entonces la probabilidad de que dos patrones de datos de longitud  $m$  sean similares. Adicionalmente:

$$A_i^m(r) = \frac{((x_{m+1}[i], x_{m+1}[j]) \leq r)}{(N - m - 1)} \quad (10)$$

Por tanto:

$$A^m(r) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)}{(N - 1)} \quad (11)$$

Igualmente  $A^m(r)$  es la probabilidad de que dos patrones de datos de longitud  $m + 1$  sean similares. Así, se calcula el logaritmo de dicha probabilidad condicional (12) y se define entonces la entropía de muestra:

$$SampEn(m, r, N) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ - \ln \left[ \frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (12)$$

La última expresión es estimada por:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left[ \frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] = -\ln \left( \frac{A}{B} \right) \quad (13)$$

La cantidad  $\left( \frac{A}{B} \right)$  es entonces la probabilidad condicional de encontrar patrones de  $m$  datos similares (con tolerancia  $r$ ), Figura 3.<sup>22</sup>

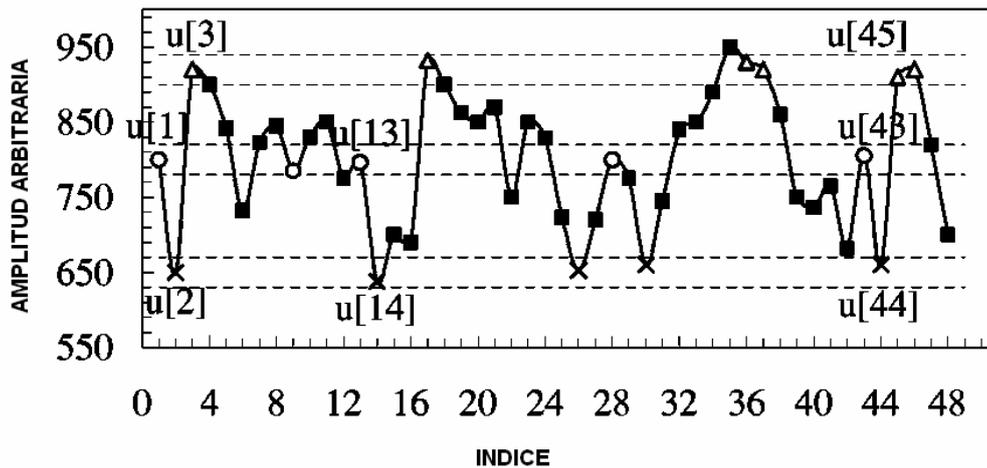


Figura 3. Ejemplo del cálculo de la Entropía de Muestra con una señal simulada.<sup>20</sup> Se observa que en las líneas punteadas (tolerancias  $r$ ) se repiten patrones de datos en  $u[1]$ ,  $u[2]$ ,  $u[3]$  iguales a  $u[43]$ ,  $u[44]$  y  $u[45]$ .

Ambas pruebas ( $ApEn$  y  $SampEn$ ) miden la regularidad de un sistema fisiológico. Si los valores calculados son pequeños esto se interpreta como un nivel alto de regularidad con poca complejidad y valores altos conllevan a un alto grado de desorden o irregularidad.<sup>19,22</sup>

No obstante, Lake y Richman concluyen que no necesariamente un alto nivel de regularidad está asociado a mecanismos de baja entropía. Sus resultados sugieren que una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y desaceleraciones transitorias presentes en registros de frecuencia cardíaca en fetos y neonatos se ven reflejadas en un bajo nivel de entropía no relacionado necesariamente con la regularidad de la señal.<sup>63</sup>

Otros autores como Costa, Goldberger y Peng afirman que no hay una correspondencia entre la regularidad y la complejidad.<sup>19</sup> Intuitivamente, la complejidad está asociada con un alto nivel estructural que a diferencia de los fenómenos aleatorios presentan un alto nivel de regularidad.<sup>19</sup> Así esta discrepancia podría ser explicada por que tradicionalmente la entropía aproximada y la entropía de muestra se basaban en el análisis de la estructura únicamente en una escala de tiempo.

Algunas mediciones de entropía como la razón de entropía y la complejidad de Kolmogorov crecen monótonicamente con el grado de aleatoriedad y asignan valores altos a señales aleatorias sin correlación (ruido blanco), las cuales son altamente impredecibles

pero no son estructuralmente complejas y de manera global se describen con modelos mucho más simples.<sup>19</sup>

Además Costa, Goldberger y Peng también reportan que para caracterizar mejor un sistema fisiológico no solo se requiere el valor nominal de entropía si no también se debe considerar su dependencia con la escala de tiempo (factor de escala).<sup>19</sup>

La mayoría de los sistemas fisiológicos complejos se caracterizan por presentar y preservar estructuras en diferentes escalas de tiempo, por lo que recientemente se ha propuesto la Entropía de Muestra en Múltiples Escalas (EM) como una herramienta que solventa esta discordancia.<sup>19,20</sup>

La EM mide la irregularidad de señales fisiológicas de tiempo finito en términos de la dependencia de la entropía de muestra en diferentes escalas de tiempo ya que se puede identificar un comportamiento en pequeñas escalas y otro comportamiento en largas escalas y pueden ser utilizadas en conjunto para caracterizar a la señal.<sup>19</sup>

Ésta se basa en que la irregularidad de un sistema debe reflejar su habilidad de adaptarse y funcionar en cualquier cambio en el medio y dicho sistema necesita operar a través de múltiples escalas espaciales y temporales.<sup>19,20,21</sup>

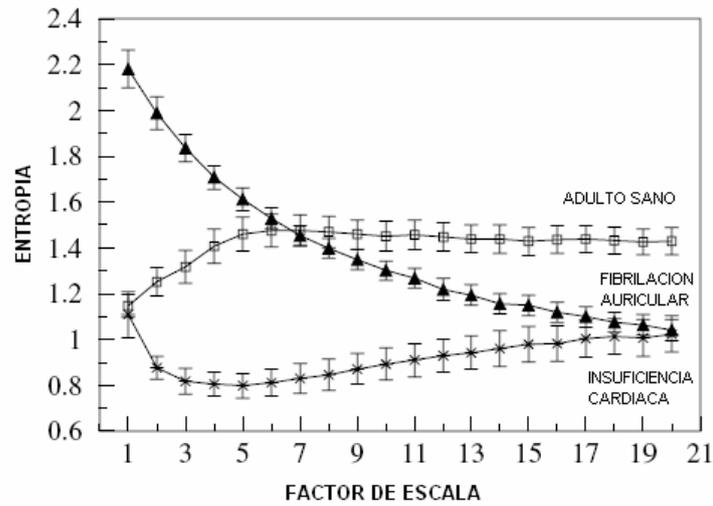
Dada una serie de tiempo de longitud  $N$  se construyen series consecutivas  $y_i^{(\tau)}$ :

$$y_i^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x^i$$

Con  $1 \leq j \leq N/\tau$ , la longitud de las series obtenidas es  $N/\tau$ .  $\tau$  se define como factor de escala. El siguiente paso es calcular la  $SamEn(m, r, N)$  para cada  $y_i^{(\tau)}$ .<sup>21</sup>

Los resultados del análisis de la EM sobre el SNA son diversos. Los sujetos sanos muestran valores de entropía altos a lo largo de diferentes escalas en comparación con valores restringidos en ciertas condiciones en sujetos con diversas patologías.<sup>19,20</sup>

Otros resultados muestran que a edad avanzada se reduce la capacidad de adaptabilidad y las FFC en adultos parecen mostrar diferencias significativas entre sujetos sanos y sujetos con insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, diabetes, estrés, encontrándose una mayor irregularidad en sujetos sanos Figura 4.



**Figura 4. Entropía en Múltiples Escalas.<sup>24</sup>**

Es así que las alteraciones que se reflejan en  $\alpha_1$  y en la EM han respaldado la siguiente conclusión: una gran variedad de estados patológicos parecen degradar la información contenida en las variables de salida de sistemas fisiológicos como los reflejados por los cambios de la dinámica de las FFC.<sup>25</sup>

## V. CASOS DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA

### a. Población de análisis

Una población potencial de 70 niños con HC (niños y niñas) de entre 36 y 60 meses de edad ha sido caracterizada clínicamente en el LSDN-INP y se ha llevado un control de niveles hormonales y escalas o índices de Neurodesarrollo como índice de maduración de Gesell e índice de desarrollo de Bayley. Clínicamente, han sido identificados con HC desde el nacimiento y han sido tratados oportunamente (antes de 30 días).

Debido a la vinculación entre el INP y la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) se tuvo acceso a este grupo para realizar los registros de las FFC en 66 de los 70 niños en total. Dicha población de niños tiene un calendario de citas programado y se integró a su cita el registro de las FFC, la logística de las citas con los pacientes se programó en coordinación con el LSDN-INP.

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedentes cardiacos confirmados con la información del expediente clínico.
- Tratamientos con medicamentos que alteren su SNC (frecuencia cardiaca).
- Rango de edad fuera de la población general (es decir, entre 2 y 5 años de edad).
- Señales adquiridas con un nivel de ruido alto.

Adicionalmente se registró un grupo de 53 niños sin HC de 2 a 5 años de edad, bajo las mismas condiciones de vigilia que el grupo con HC. Se tuvo acceso a este grupo gracias a la vinculación del LSDN-INP con el Centro de Renovación. La utilización de estos registros fue para comparar los índices de complejidad del grupo sin HC con el grupo con HC. Cabe mencionar que de dicho grupo sin HC no se tuvo confirmación alguna de no haber padecido de algún retraso en su desarrollo y tampoco se tuvo reporte alguno de cardiopatías.

### b. Registro y Adquisición de datos

Los registros se efectuaron en un horario matutino de 8 a 13 horas. La duración de cada registro fue de 10 minutos con los niños en un estado conductual de vigilia sentados y en reposo. Estas mismas condiciones se generaron para los niños del grupo sin HC.

Para el registro de las señales, se usó el Monitor Marca POLAR Modelo S810i que detecta la onda R latido a latido del complejo QRS y digitaliza la señal de las FFC. Se utilizó este monitor ya que simplificó de manera conveniente la adquisición de datos en los grupos y parece no presentar diferencias significativas en la medición, comparado con un equipo especializado de monitoreo electrocardiográfico.<sup>54</sup>

El monitor POLAR consta de un cinturón de banda elástica que se adapta fácilmente al cuerpo del sujeto Figura 5. El monitoreo se realiza a través de dos sensores y una unidad de adquisición contenidos en el mismo cinturón, los datos son digitalizados y transmitidos por ondas de radio frecuencia a un reloj de mano donde son recibidos y almacenados. Posteriormente, a través de un software del mismo monitor, la información se transfiere del reloj a una computadora para ser procesados. El monitor POLAR trabaja a una frecuencia de muestreo de 1 KHz en la medición de los intervalos R-R.

Durante un periodo de seis meses se realizaron registros de las FFC del grupo con HC y se creó un banco de datos. Durante todo ese periodo, se presentó la oportunidad de registrar al grupo por segunda y tercera vez bajo las mismas condiciones facilitando la posibilidad de determinar la repetibilidad en las mediciones.

Cabe señalar que desde el punto de vista técnico se consiguieron las mismas condiciones para el grupo durante el registro, sin embargo, por cuestiones relacionadas con el mismo padecimiento la mayoría de los casos, para que los niños aceptaran dejarse tomar los registros, se les tuvo que proporcionar un caramelo para procurar restringir movimientos durante los registros.



**Figura 5. Se ilustra la forma en que se colocó el cinturón del monitor POLAR.**

#### c. Procesamiento de las Señales

Los registros obtenidos fueron analizados fuera de línea con una computadora personal. Por medio del Software del monitor Polar, los registros se procesaron para eliminar errores de medición (interferencias); dato a dato se evaluó si este se encuentra dentro de un rango de variación aceptable según el algoritmo preestablecido por el mismo monitor, similar a aquellos algoritmos que analizan registros de electrocardiograma (ECG) ambulatorio.<sup>54</sup>

Las herramientas no lineales aplicadas  $\alpha_1$  y EM han sido utilizadas y validadas previamente y están disponibles en Physionet.<sup>47</sup> Para el tratamiento de la información se tomaron las siguientes consideraciones:

i. Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias  $\alpha_1$ .

El número de datos analizados fue de 1000. En algunos trabajos se ha sugerido que es convenientemente cumplir la siguiente la relación  $n_{\max} < \frac{N}{6}$  con la finalidad de que el valor  $\alpha$  sea válido, donde  $N$  es el número de datos de la serie y  $n_{\max}$  es la escala más alta hasta donde se estima la ley de potencia. Es por esto que la longitud de los datos seleccionada en el presente estudio no debe afectar la estimación de  $\alpha_1$ .<sup>49</sup>

Con la función DFA de Physionet se obtuvo un archivo de texto con dos columnas  $\log n$  y  $\log F(n)$ . El cálculo de la pendiente se realizó en un rango de 4 a 11 latidos para obtener el exponente fractal de corto plazo.<sup>13</sup>

ii. Entropía de muestra en múltiples escalas, EM.

Para el cálculo de la EM se ocupó la función MSE de Physionet considerando: el tamaño del patrón  $m$  y la tolerancia o grado de similitud  $r$ . No existen valores estándar para cualquier serie de datos, los valores que comúnmente se ocupan son  $m = 2$  y  $r = 0.15$ .<sup>18,20</sup>

El análisis de la EM requiere que las series de datos utilizadas sean lo suficientemente grandes del orden de miles de valores para hacer el cálculo en los factores de escala del 1 al 20.<sup>20</sup> Por las condiciones de este protocolo se trabajaron series de  $986 \pm 30$  datos en promedio, lo cual implica que para los valores de escala arriba de 3, se presentan desviaciones muy grandes, por lo que solo se analizaron valores del factor de escalas hasta el nivel 3.

d. Desarrollo

Inicialmente en el grupo con HC fueron registrados 66 casos. También se realizó una segunda medición 4 semanas después en la cual se obtuvieron 53 casos para aplicar una prueba de concordancia o repetibilidad (Anexo II) y validar la técnica de medición propuesta. Una vez creada la base de las series de datos de las FFC del grupo con y sin HC, se calcularon los valores de  $\alpha_1$  y EM de cada grupo.

Por otra parte se creó una base documental con las valoraciones de las escalas de Bayley y Gesell extraídas de los expedientes clínicos del grupo con HC del DN-INP. Las escalas de desarrollo mental de Bayley documentadas fueron: Mental I, Mental II, Psicomotricidad, Psicomotriz y Comportamiento General. Solo se incluyeron los valores a los 2 meses de edad. Los valores de las escalas de desarrollo de Gesell: Motora, Adaptativa, Lenguaje, y Personal Social. En este caso particular se agregaron los valores obtenidos a los 2, 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad. Con estos datos se determinaron dos índices de neurodesarrollo, uno llamado Promedio de Gesell (PG), el cual se obtuvo a partir de una normalización de acuerdo a una población de referencia

sumando todos los valores y dividiendo sobre el total de pruebas. El otro índice de neurodesarrollo se denominó Coeficiente Global de Neurodesarrollo (CGN) determinado por el promedio de seis valoraciones normalizadas de Gesell y de Bayley.

e. Análisis

Dada la naturaleza del comportamiento fractal  $\alpha_1$  y de la entropía de muestra en múltiples escalas EM, algunos reportes han clasificado dichos valores para ser analizados en retrospectiva.<sup>49,53</sup>

En primera instancia se analizó  $\alpha_1$ , EM y los valores individuales de las escalas de neurodesarrollo de los niños con HC a los dos meses de edad. Para ello, se aplicó un análisis de regresión lineal con el valor de  $\alpha_1$  como variable dependiente y las escalas de neurodesarrollo como variables independientes, obteniendo así el coeficiente de determinación y el coeficiente de correlación con una prueba de hipótesis de correlación  $t > t_{0.05}$ . Se repitió el mismo análisis con los índices de neurodesarrollo PG y el CGN. En el siguiente Cuadro 1 se mencionan las diferentes relaciones analizadas.

Escala Mental I (Bayley) VS $\alpha_1$	Escala Mental I (Bayley) VS EM
Escala Mental II (Bayley) VS $\alpha_1$	Escala Mental II (Bayley) VS EM
Escala Psicomotriz (Bayley) VS $\alpha_1$	Escala Psicomotriz (Bayley) VS EM
Escala Psicomotricidad (Bayley) VS $\alpha_1$	Escala Psicomotricidad (Bayley) VS EM
Escala Motora (Gesell) VS $\alpha_1$	Escala Motora (Gesell) VS EM
Escala Adaptativa (Gesell) VS $\alpha_1$	Escala Adaptativa (Gesell) VS EM
Escala Lenguaje (Gesell) VS $\alpha_1$	Escala Lenguaje (Gesell) VS EM
Escala Personal - Social (Gesell) VS $\alpha_1$	Escala Personal - Social (Gesell) VS EM
Valor Promedio Escala Gesell VS $\alpha_1$	Valor Promedio Escala Gesell VS EM
Coeficiente de Neurodesarrollo VS $\alpha_1$	Coeficiente de Neurodesarrollo VS EM

**Cuadro 1. Relaciones  $\alpha_1$ , EM y las Escalas de Neurodesarrollo: Bayley y Gesell a los 2 meses, Promedio de Gesell a los 2, 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad y Coeficiente Global de Neurodesarrollo en el grupo con HC.**

En una siguiente exploración se determinó agrupar los valores de  $\alpha_1$  y EM ya que los valores cercanos a 1 de  $\alpha_1$  y un valor alto de EM irregularidad están asociados a FFC de sujetos sano. En el caso de  $\alpha_1$  cuando hay desviaciones en ambas direcciones del valor de 1 se tiene una pérdida del comportamiento fractal asociado a patologías al igual que un valor bajo de irregularidad<sup>11,49</sup>

En sujetos sanos de 1 a 15 años de edad bajo actividades normales diarias (de 9 am a 18 pm) los valores de  $\alpha_1$  oscilan entre  $1.13 \pm 0.13$  y los valores de la entropía aproximada ( $m = 2$  y  $r = 0.2$ ) están en  $1.18 \pm 0.14$ .<sup>11</sup>

El proceso de agrupación se basó en un análisis de conglomerados: dada una serie de datos ( $\alpha_1$  y EM), se encontraron los valores medios que agruparan los datos de acuerdo a la minimización de las distancias euclidianas (K-means).<sup>49,55,56,57,58</sup> Se determinó trabajar con dos valores medios y por ende dos grupos de datos en términos de simplificar la interpretación de los parámetros  $\alpha_1$  y EM. Este proceso se aplicó en el grupo de niños sanos para fines comparativos.

Entonces, se examinó la relación entre los subgrupos de  $\alpha_1$  y EM con las escalas de neurodesarrollo aplicando un análisis de medias prueba T de muestras independientes  $p < 0.05$ . En el siguiente Cuadro 2 se mencionan los diferentes casos.

$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Mental I (Bayley)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Mental I (Bayley)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Mental II (Bayley)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Mental II (Bayley)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Psicomotriz (Bayley)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Psicomotriz (Bayley)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Psicomotricidad (Bayley)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Psicomotricidad (Bayley)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Motora (Gesell)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Motora (Gesell)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Adaptativa (Gesell)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Adaptativa (Gesell)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Lenguaje (Gesell)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Lenguaje (Gesell)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Escala Personal – Social (Gesell)	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Escala Personal - Social (Gesell)
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ y Promedio de Gesell	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y Promedio de Gesell
$\alpha_{1SG1}, \alpha_{1SG2}$ VS Coeficiente de neurodesarrollo	EM <sub>SG1</sub> , EM <sub>SG2</sub> y el Coeficiente de neurodesarrollo

**Cuadro 2. Relaciones sub grupos  $\alpha_1$ , EM y las Escalas de Neurodesarrollo: Bayley a los 2 meses de edad y Gesell a los 2, 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad en el grupo con HC.**

Finalmente se incluye un análisis comparativo entre el grupo de niños con HC y sin HC con una n = 62 datos en el grupo de niños con HC y n = 43 en el grupo sin HC. En este caso se incluyeron índices lineales como la Frecuencia Cardíaca y la raíz cuadrática media RMSSD y se incorporó una variable más, la edad.

En este comparativo también se aplicó el análisis de medias prueba T de muestras independientes  $p < 0.05$ . En el siguiente Cuadro 3 se muestran las relaciones:

FC en niños con HC y FC en niños sin HC
RMSSD en niños con HC y RMSSD en niños sin HC
$\alpha_1$ en niños con HC y $\alpha_1$ en niños sin HC
EM en niños con HC y EM en niños sin HC

**Cuadro 3. Comparación entre el grupo de niños con HC y sin HC.**

Se adicionó el análisis de regresión lineal obteniendo el coeficiente de determinación y el coeficiente de correlación con una prueba de hipótesis de correlación  $t > t_{0.05}$ , tomando como variable independiente los índices del grupo de niños con HC. En el siguiente Cuadro 4 se muestra las relaciones correspondientes:

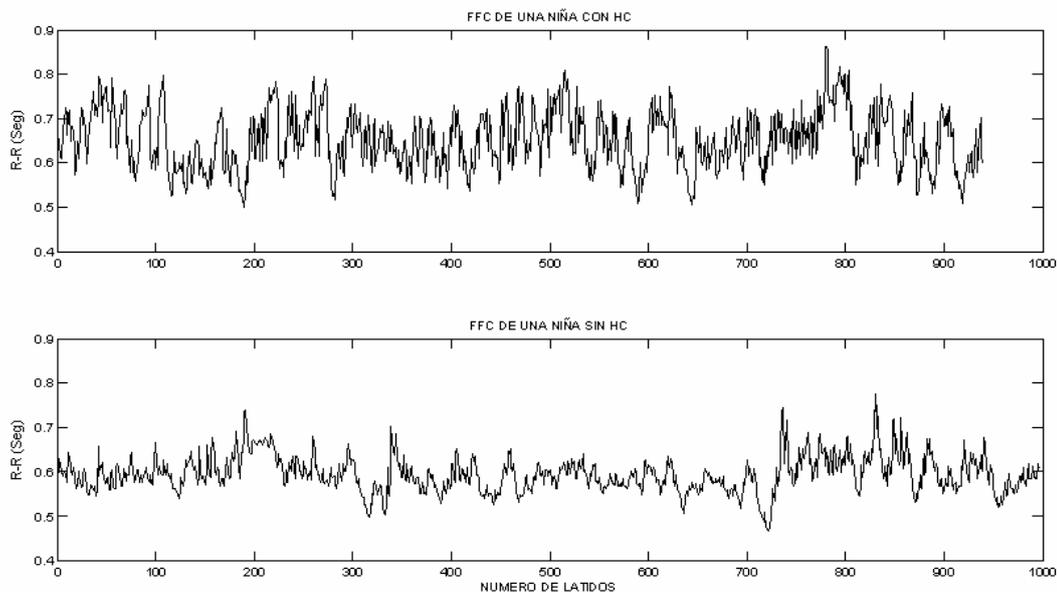
FC en niños con HC VS FC en niños sin HC
RMSSD en niños con HC VS RMSSD en niños sin HC
$\alpha_1$ en niños con HC VS $\alpha_1$ en niños sin HC
EM en niños con HC VS EM en niños sin HC
$\alpha_1$ , EM en niños con HC VS $\alpha_1$ , EM en niños sin HC
$\alpha_1$ , Edad en niños con HC VS $\alpha_1$ , Edad en niños sin HC
EM, Edad en niños con HC VS EM, Edad en niños sin HC
<b>Cuadro 4. Relaciones entre el grupo de niños con HC y sin HC.</b>

f. Pruebas Estadísticas

Con una prueba Kolmogorov-Smirnov se verificó la normalidad de los parámetros de frecuencia cardiaca, raíz cuadrática media RMSSD, exponente fractal  $\alpha_1$  y entropía de muestra en múltiples escalas EM. En el Anexo V se muestran los valores de probabilidad y las graficas de distribución donde se observó que los parámetros responden a una distribución normal.

## VI. RESULTADOS

De los 66 registros en el grupo con HC, 4 fueron desechados por las siguientes razones: 1) antecedentes cardiacos con patología confirmada, 2) otro caso por estar fuera del rango de edad (6 meses), 3) un caso que estaba tomando medicamentos no asociados al HC y 4) registros no analizados por ruido considerable. Finalmente se procesaron 62 casos con HC. En el grupo de 53 registros sin HC sólo se procesaron 43 casos al descartar 9 registros por exceso de ruido. En la Figura 6 se muestra un ejemplo de los registros del grupo con y sin HC.



**Figura 6. Fluctuaciones del intervalo cardiaco correspondientes a un caso del grupo con HC (1548 días de edad) y al grupo sin HC (1593 días de edad).**

### **Análisis de los valores individuales entre índices no lineales y del neurodesarrollo en el grupo con HC.**

Los coeficientes de correlación  $R$  de las regresiones de  $\alpha_1$  y EM con las valoraciones de neurodesarrollo individuales de cada prueba de Bayley y Gesell a los dos meses de edad en el grupo con HC (Cuadro 1) resultaron con valores bajos no significativos ( $p > 0.05$ ). En la Figura 7 se muestra un ejemplo de estas relaciones: escala individual Mental I de Bayley VS el  $\alpha_1$  con una correlación  $R = -0.134$ , que fue la más alta de las escalas de Bayley sin llegar a ser significativa.

Los coeficientes de correlación de las regresiones de  $\alpha_1$  y EM con PG a los 2, 6, 12, 18, 24 y 36 meses, resultaron con valores bajos no significativos ( $p > 0.05$ ). En la Figura 8 se muestra un ejemplo de la relación entre la escala promedio adaptativa a los 6 meses y la EM, en el grupo con HC; aunque la tendencia fue hacia una mayor irregularidad al aumentar el valor de la escala para la conducta adaptativa, la correlación  $R = 0.247$  fue la más alta sin llegar a ser significativa.

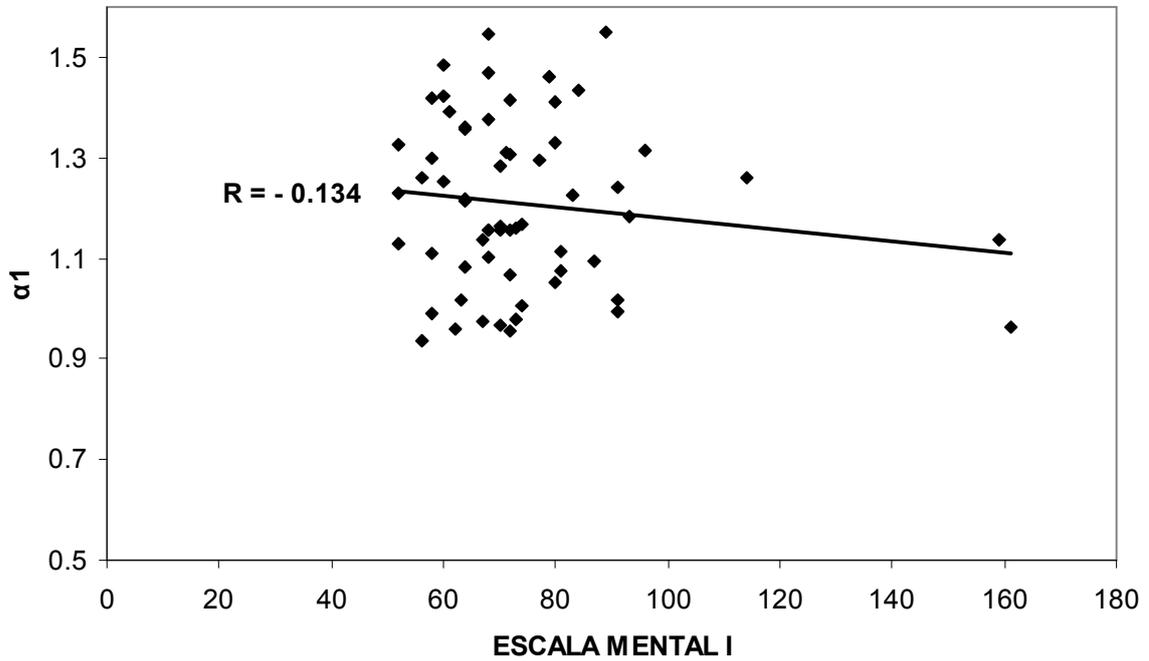


Figura 7. Relación entre la Escala Mental I de Bayley a los dos meses de edad y el exponente fractal  $\alpha_1$  en el grupo con HC. ( $R^2 = 0.0178$ ,  $R = 0.134$ ,  $n = 61$  datos y  $p > 0.05$ ).

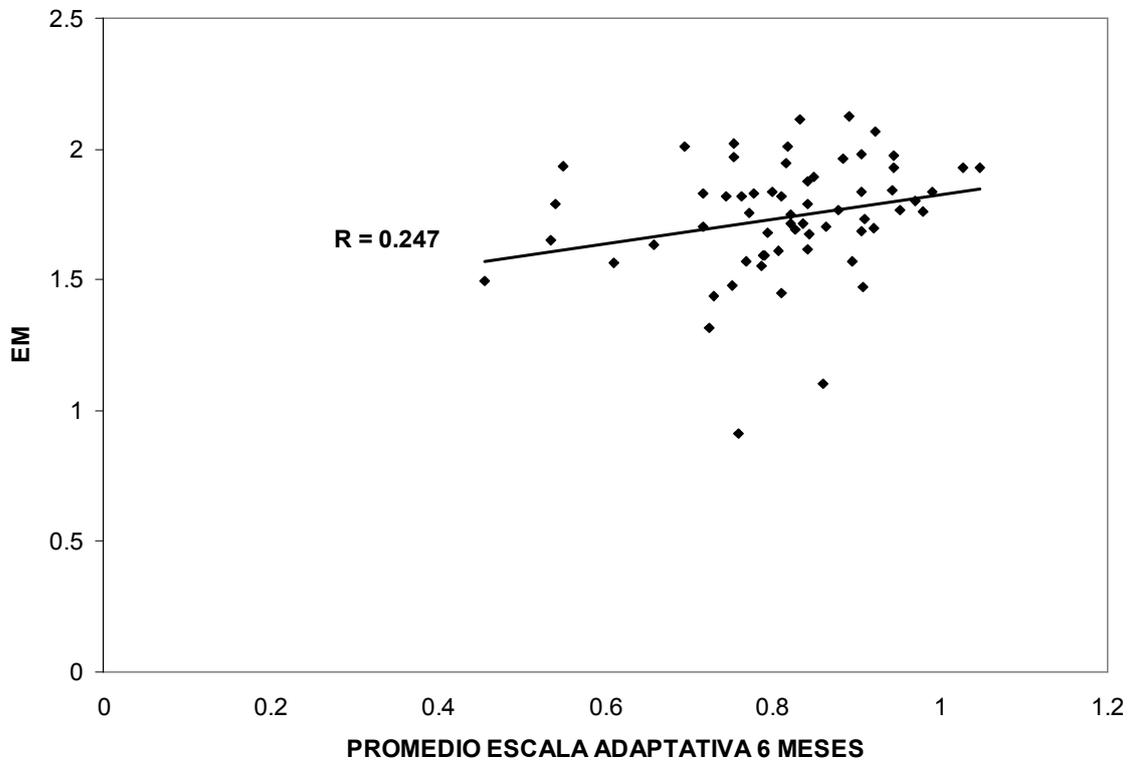
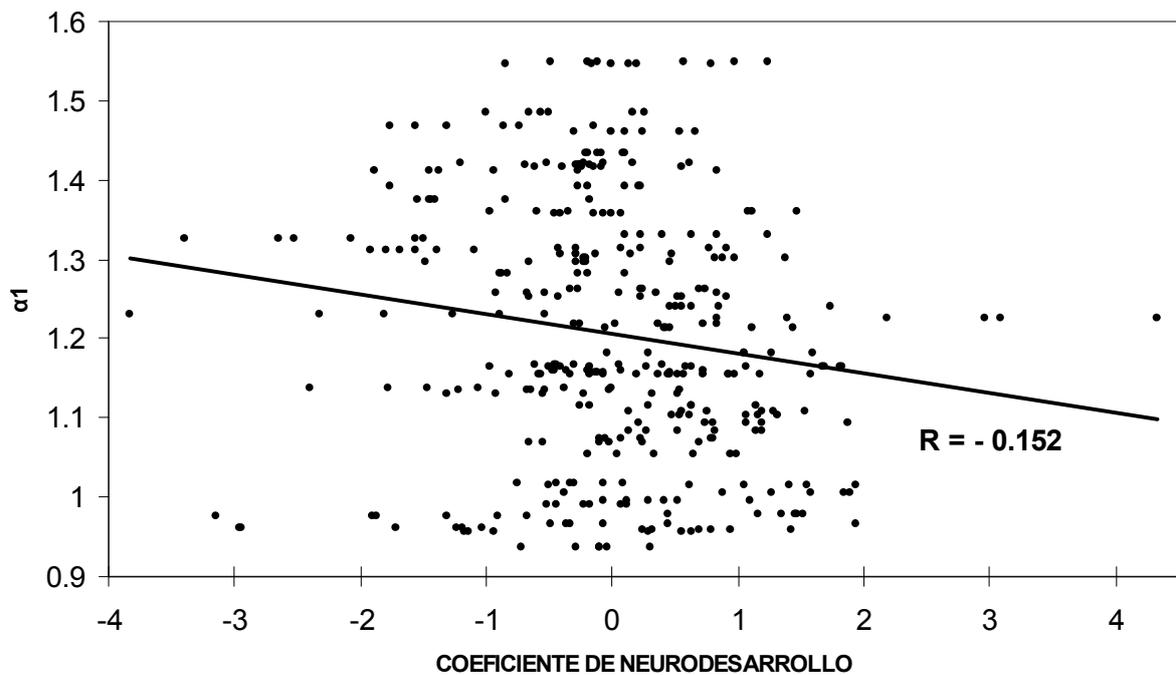


Figura 8. Relación entre entropía en múltiples escalas EM con  $m = 2$ ,  $r = 0.15$  y factor de escala = 3 y la escala de Gesell de Desarrollo a los 6 meses de edad ( $R = 0.247$ ,  $R^2 = 0.061$ ,  $n = 62$ ).

El coeficiente de correlación **R** de la regresión del coeficiente global de neurodesarrollo (Cuadro1) y el  $\alpha_1$  fue relativamente bajo y negativo (**R = - 0.152**, **R<sup>2</sup> = 0.0231**, **n = 372**) pero significativo ( $p < 0.05$ ). Así, no obstante la gran dispersión, el valor de  $\alpha_1$  tendió hacia 1 (mayor complejidad fractal) a mayor desarrollo global, Figura 9.

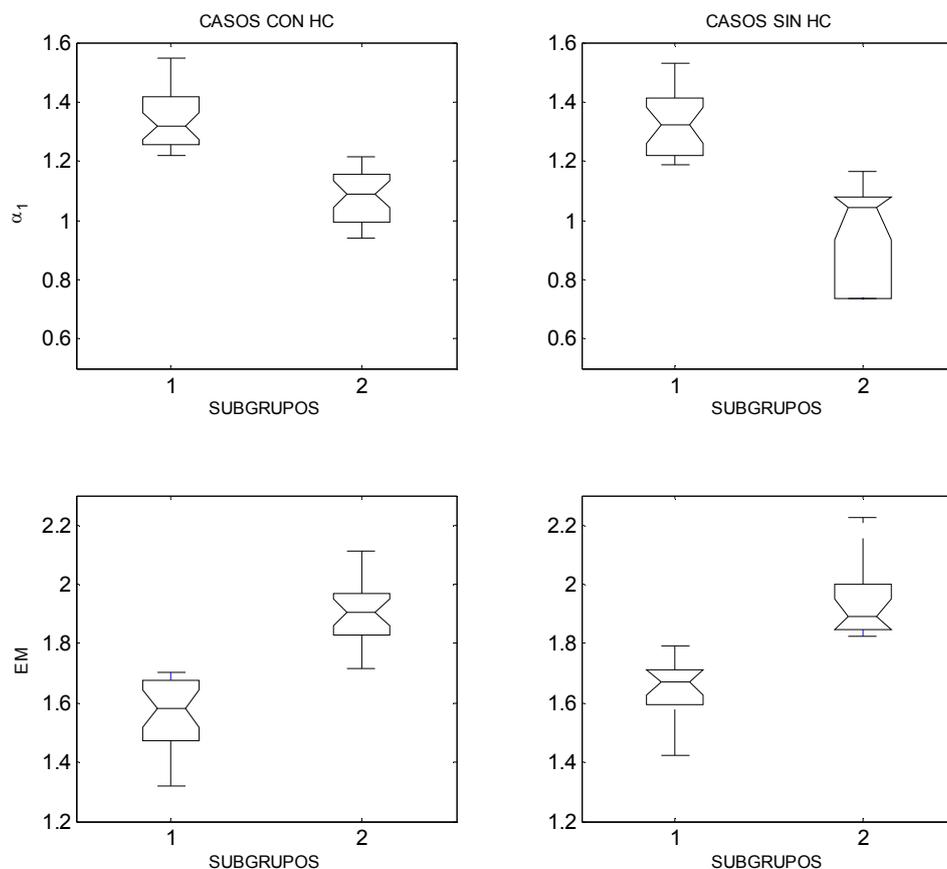


**Figura 9. Relación entre el Coeficiente Global de Neurodesarrollo normalizado de todas las valoraciones y el exponente fractal  $\alpha_1$  en el grupo con HC (R = - 0.152, R<sup>2</sup> = 0.0231, n = 372 datos, p < 0.05).**

Por otra parte, el coeficiente de correlación de regresión lineal del coeficiente de desarrollo y la EM resultó con un valor bajo **R = 0.0074** no significativo ( $p > 0.05$ ).

## Análisis entre subgrupos de los índices no lineales y de neurodesarrollo en el grupo con HC

El resultado del análisis de conglomerados arrojó dos subgrupos para  $\alpha_1$  y EM. Los valores de  $\alpha_1$  por arriba de 1 quedaron en el SG 1 y los datos de  $\alpha_1$  cercanos a 1 en el SG 2. En la Figura 10 se tiene una representación gráfica de la distribución de los dos subgrupos de  $\alpha_1$  y EM. En el caso de la EM, los valores bajos quedaron el SG 1 y en el SG 2 se ubicaron los datos de EM altos. Este comportamiento de  $\alpha_1$  y EM se presentó igualmente en el grupo sin HC.



**Figura 10.** Grafica de caja que muestra la distribución de los datos del exponente fractal  $\alpha_1$  y la entropía de múltiples escalas EM del grupo con HC y sin HC. Subgrupo 1  $\alpha_1 \rightarrow 1.5$ , Subgrupo 2  $\alpha_1 \rightarrow 1$  y Subgrupo 1 valores bajos de EM, Subgrupo 2 valores altos de EM. Solo se muestran los subgrupos del grupo sin HC para fines de comparación.

En la Tabla 1 se muestra la estadística de estos subgrupos. En el análisis de medias entre las valoraciones individuales del neurodesarrollo y los subgrupos de  $\alpha_1$ , se encontró una diferencia significativa en la media de la escala motora a los 2 meses (valor medio<sub>SG1</sub> =  $0.607 \pm 0.226$ , valor medio<sub>SG2</sub> =  $0.730 \pm 0.247$ ,  $p = 0.048$ ), en la Figura 11 se grafica la

mediana de cada grupo. No resultaron diferencias significativas en análisis de medias entre las valoraciones individuales del neurodesarrollo y los subgrupos de EM.

	SG 1 $\alpha_1$ con HC	SG 2 $\alpha_1$ con HC	SG 1 EM con HC	SG 2 EM con HC	SG 1 $\alpha_1$ sin HC	SG 2 $\alpha_1$ sin HC	SG 1 EM sin HC	SG 2 EM sin HC
Tamaño de Muestra (n)	29	33	25	37	23	20	17	26
Valor medio	1.35	1.07	1.53	1.87	1.34	1.02	1.65	1.95
Desviación estándar	0.09	0.08	0.18	0.10	0.10	0.11	0.09	0.10

Tabla 1. Cálculos estadísticos de los subgrupos (SG) con y sin HC para el exponente fractal  $\alpha_1$  y la entropía multiescala (EM).

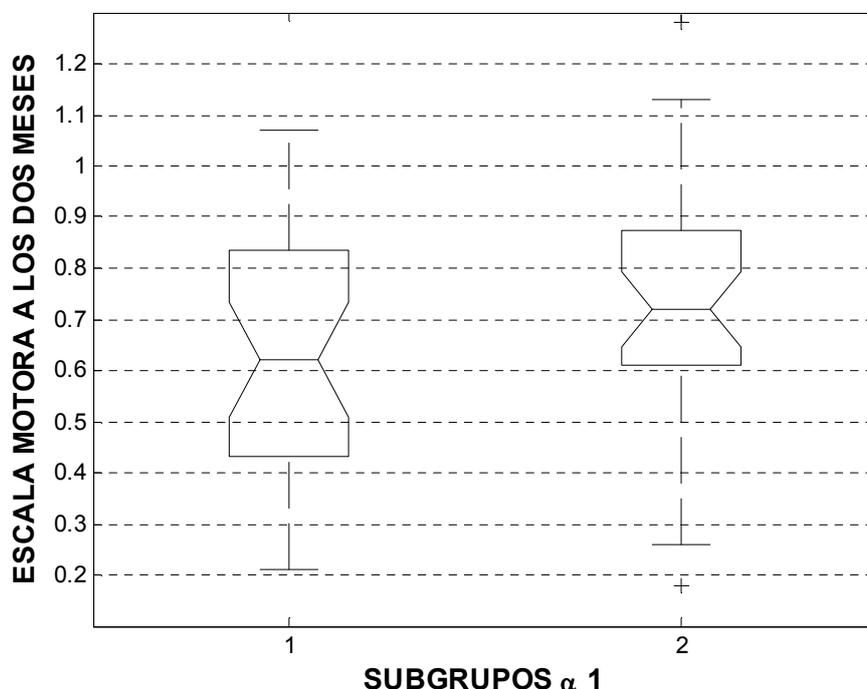


Figura 11. Gráfica de caja entre los subgrupos de  $\alpha_1$  ( $n = 29$  y  $n = 33$  respectivamente) y la escala motora a los dos meses. Comparación de medias por prueba T de muestras independientes con  $p = 0.048$ .

En el análisis de medias entre las valoraciones Promedio de Gessell y los subgrupos de  $\alpha_1$ , se encontró una diferencia significativa en la media del promedio de la escala adaptativa a los 6 meses (valor medio<sub>SG1</sub> =  $0.775 \pm 0.104$ , valor medio<sub>SG2</sub> =  $0.851 \pm 0.115$ ,  $p = 0.010$ ), Figura 12.

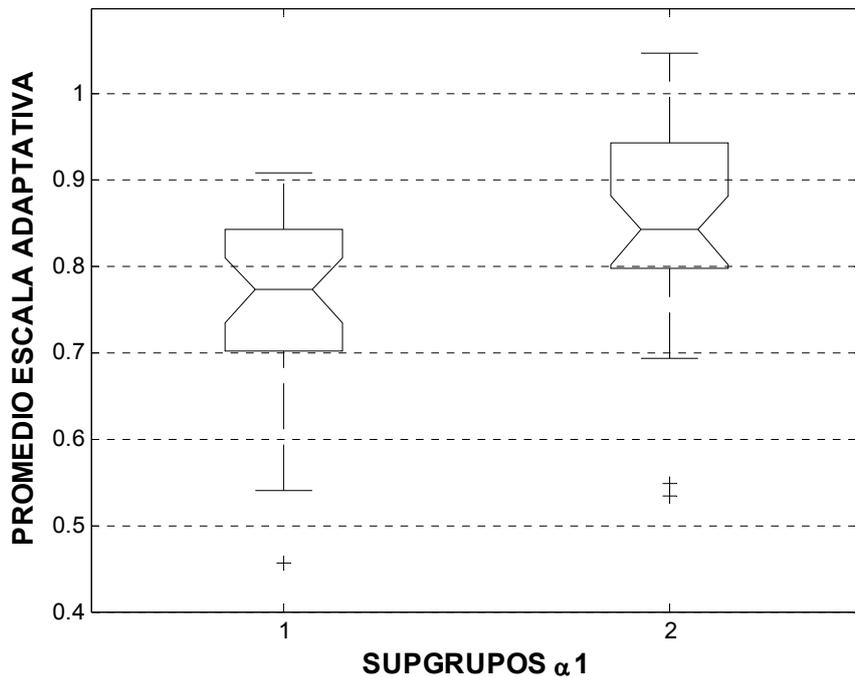


Figura 12. Grafica de Caja entre los subgrupos del exponente fractal  $\alpha_1$  (SG1  $\alpha_1 \rightarrow 1.5$ , SG 2  $\alpha_1 \rightarrow 1$ , con  $n=29$  y  $n=33$  respectivamente) y la escala Promedio Adaptativa a los 6 meses. Comparación de medias por prueba T de muestras independientes con  $p=0.010$ )

En el análisis de medias entre la EM y las valoraciones promedio del neurodesarrollo se encontraron diferencias significativas entre las medias de la escala promedio motora a los 24 meses (valor medio<sub>SG1</sub> =  $0.957 \pm 0.105$ , valor medio<sub>SG2</sub> =  $0.899 \pm 0.082$ ,  $p = 0.020$ ), Figura 13.

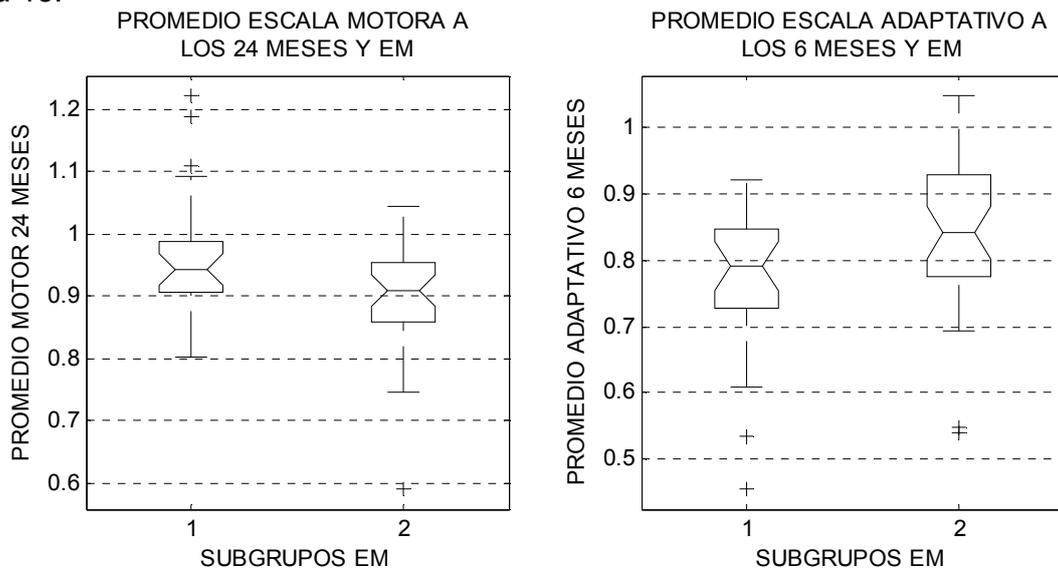
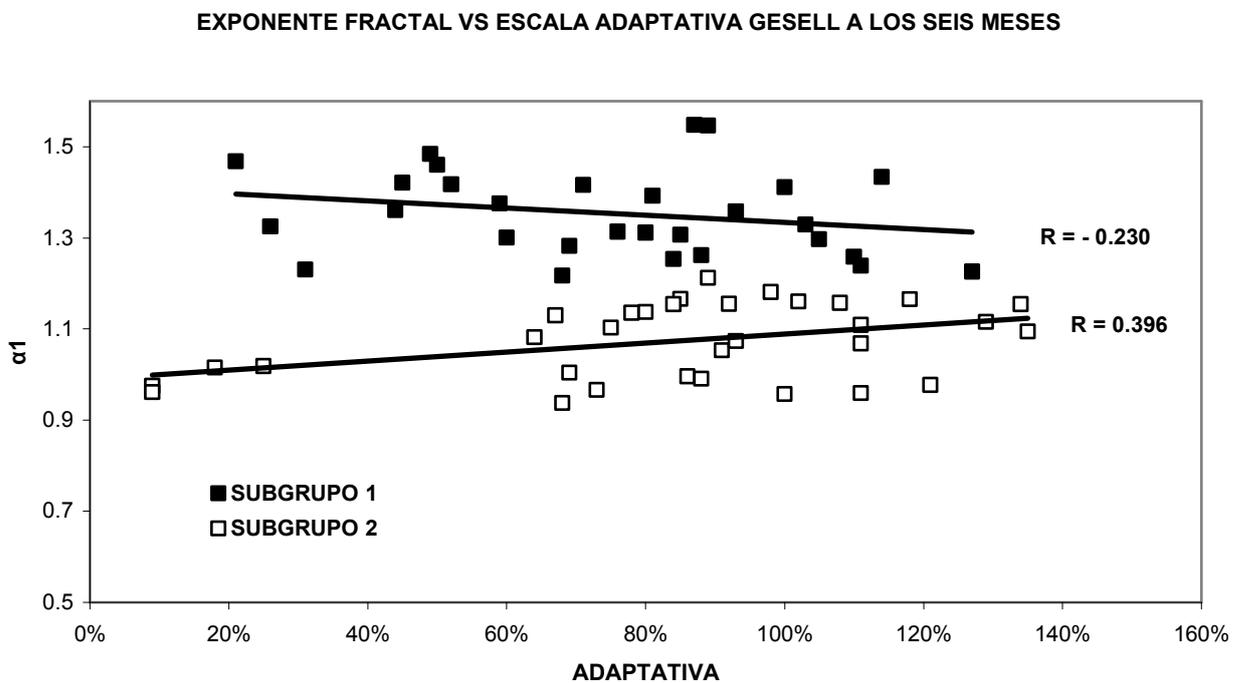


Figura 13. Graficas de Caja de los subgrupos 1 y 2 de entropía en múltiples escalas EM ( $n=25$  y  $n=37$  respectivamente) y los promedios de las escalas motora 24 meses ( $p=0.20$ ) y adaptativa a los 6 meses ( $p=0.019$ ). Comparación de medias por prueba t de student.

También resultaron diferencias significativas entre las medias de la escala promedio adaptativa a los 6 meses (valor medio<sub>SG1</sub> = 0.774 ± 0.111, valor medio<sub>SG2</sub> = 0.844 ± 0.111, p = 0.019), Figura 13. No hubo medias con diferencias significativas con el resto de los valores promedio de las escalas de Gesell entre EM subgrupo 1 y EM subgrupo 2.

De los resultados anteriores, específicamente la escala promedio adaptativa a los 6 meses tuvo diferencias significativas en las medias tanto con  $\alpha_1$  como con EM. Indagando esta particularidad, se aplicó el análisis de regresión lineal entre las escalas individuales de Gesell y Bayley a los dos meses de edad con los subgrupos de  $\alpha_1$  y EM, encontrando llamativamente que el coeficiente de correlación **R** de la regresión lineal de la escala adaptativa a los 6 meses y el subgrupo 2, para  $\alpha_1$ , ahora sí fue significativo (**R = 0.396**, **r<sup>2</sup> = 0.1568**, **n = 33** y **p < 0.05**), Figura 14.



**Figura 14. Regresión de los subgrupos 1 y 2 entre el exponente fractal  $\alpha_1$  y la escala adaptativa Gesell de neurodesarrollo a los 2 meses en el grupo con hipotiroidismo congénito HC. (R = 0.396, r<sup>2</sup> = 0.1568, n = 33 y p < 0.05).**

Por otra parte, el valor de significancia **p** fue incrementando conforme aumentó la edad Figura 15.

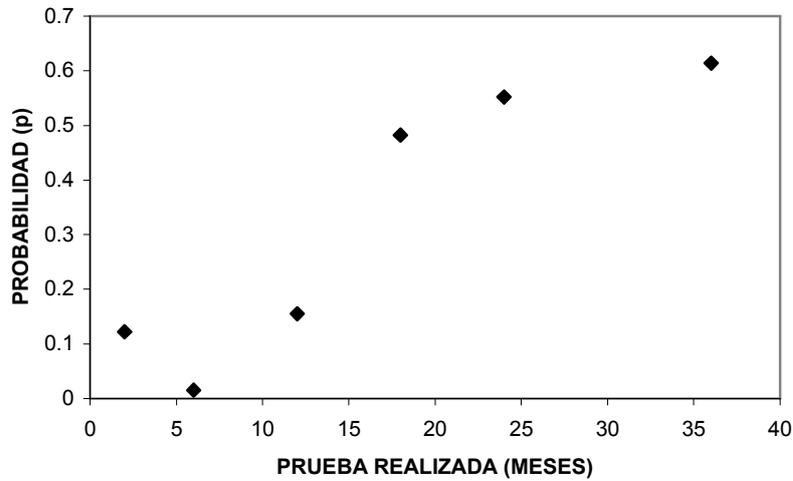


Figura 15. Evolución de la significancia  $p$  de la Prueba T de muestras independientes entre la escala adaptativa de Gesell y  $\alpha_{1SG2}$ .

En el análisis de medias entre el coeficiente de neurodesarrollo y los subgrupos de  $\alpha_1$ , se encontró una diferencia significativa entre el subgrupo 2 y subgrupo 1 (valor medio<sub>SG1</sub> = -0.181 ± 1.042, valor medio<sub>SG2</sub> = 0.167 ± 0.935,  $p = 0.0008$ ), Figura 16. Para EM no hubo medias con diferencias significativas entre el coeficiente de neurodesarrollo del subgrupo 1 y del subgrupo 2.

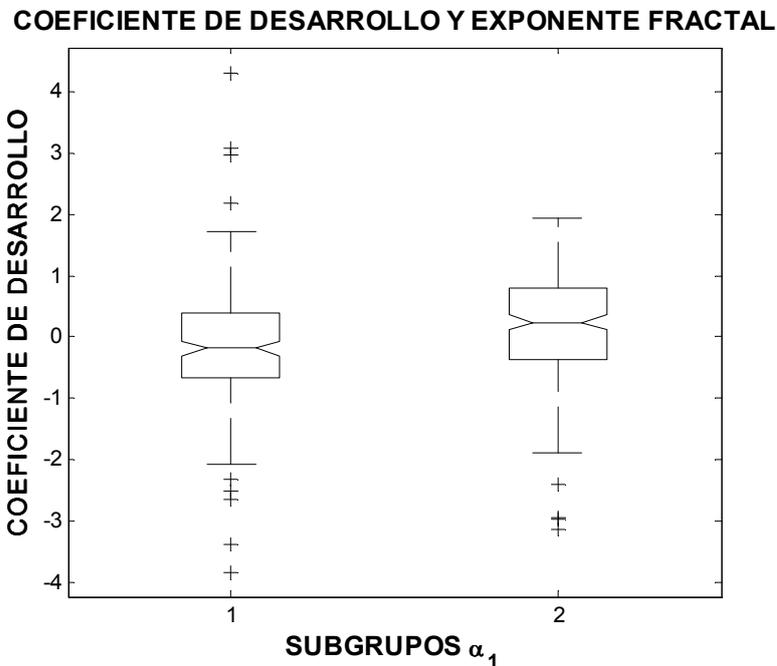
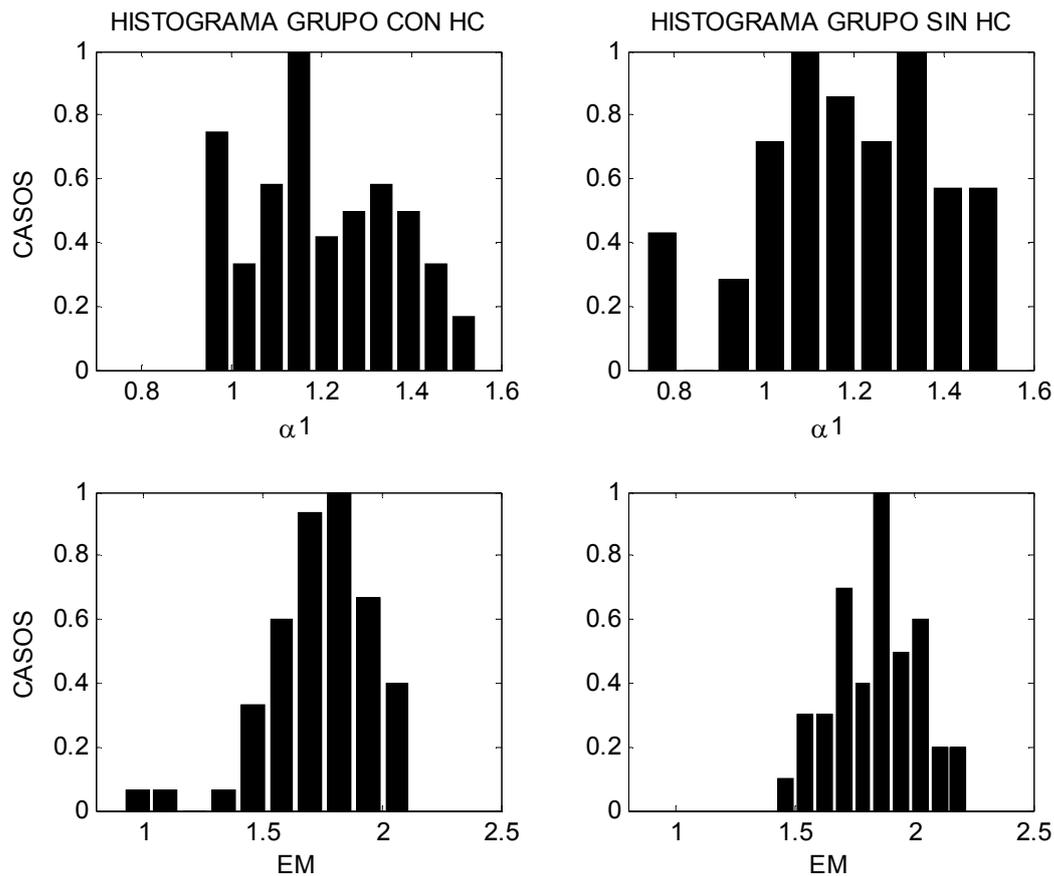


Figura 16. Grafica de caja de la distribución de los subgrupos del exponente fractal  $\alpha_1$  (SG1  $\alpha_1 \rightarrow 1.5$ , SG2  $\alpha_1 \rightarrow 1$ , con  $n=174$  y  $n=198$  respectivamente) y el coeficiente de neurodesarrollo normalizado. Comparación de medias por prueba t de muestras independientes con  $p=0.0008$ .

## Análisis de los índices lineales y no lineales del grupo con HC y sin HC

En el Anexo III se muestran las series de datos analizadas de la base de datos de las FFC del grupo con HC y sin HC, la longitud de las series procesadas fue de un promedio de 990 latidos con una variación de +/- 1%. En la Tabla 2 se muestran los parámetros obtenidos y los cálculos estadísticos generales. Todos los parámetros reflejaron una distribución normal (ver Apéndice V).



**Figura 17. Distribución Normalizada de los resultados para los valores del exponente fractal  $\alpha_1$  y entropía en múltiples escalas EM. 62 casos en el grupo con HC y 43 casos en el grupo sin HC.**

Los valores promedio de frecuencia cardiaca, el parámetro lineal RMSSD, y los parámetros no lineales de complejidad fractal e irregularidad, se muestran en la Tabla 2. El análisis de medias arrojó diferencias significativas en los parámetros RMSSD, FC y EM entre el grupo de con HC y el grupo sin HC. En el  $\alpha_1$  no se encontraron diferencias significativas entre las medias.

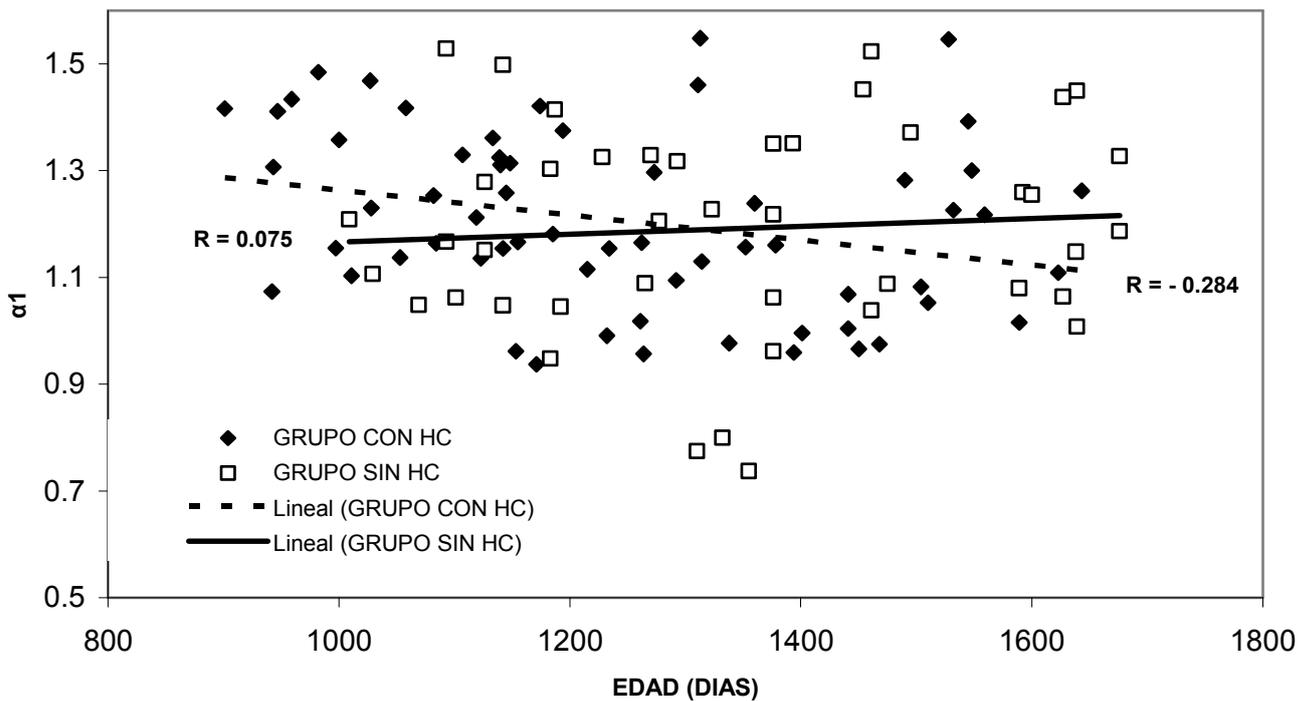
La Figura 17 muestra la frecuencia de los valores de  $\alpha_1$  y EM del grupo con HC y sin HC. La relación de los índices de complejidad fractal e irregularidad y la edad del grupo con y sin HC, se muestra en la Figura 18. El coeficiente de correlación  $R$  de la regresión lineal entre el  $\alpha_1$  y la edad en el grupo con HC resultó de  $R = -0.284$  ( $n = 62$ ) y fue significativo

( $p < 0.05$ ); en tanto que para el grupo sin HC fue de  $R = 0.075$  ( $n=43$ ), sin significancia estadística ( $p>0.05$ ).

PARÁMETROS	Grupo con HC (n=62)	Grupo sin HC (n=43)	t de Student p
<b>FC (lpm)</b>	109 ± 9	101 ± 11	0.0001
$\alpha_1$	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.6860
<b>EM</b>	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.0259
<b>RMSSD (ms)</b>	25 ± 11	36 ± 16	0.0002

**Tabla 2.** Se muestra el valor medio y su desviación estándar de los resultados para el grupo con HC y sin HC con las técnicas de análisis no lineal: exponente fractal  $\alpha_1$  y entropía de múltiples escalas EM (con  $m=2$ ,  $r = 0.15$  y factor de escala = 3). También se muestra la probabilidad de la prueba T para muestras independientes con nivel significancia para ( $p<0.05$ ).

Los coeficientes de correlación **R** de las regresiones lineales de la EM y la edad, para los grupos con y sin HC, resultaron sin significancia estadística.



**Figura 18.** Relación del exponente fractal  $\alpha_1$  y la edad del grupo con y sin HC.

Por otra parte, se analizó la relación entre sí de los valores de  $\alpha_1$  y la EM. Con respecto al grupo con HC, se encontró que el coeficiente de correlación **R** de la regresión lineal ( $R = -0.487$ ,  $r^2 = 0.2369$ ,  $n=62$ ) tuvo significancia estadística ( $p<0.05$ ), mientras que para el grupo sin HC el coeficiente de correlación **R** de la regresión lineal ( $R = 0.02$ ,  $r^2 = 0.0004$ ,  $n=62$ ) no presentó significancia ( $p>0.05$ ), Figura 19.

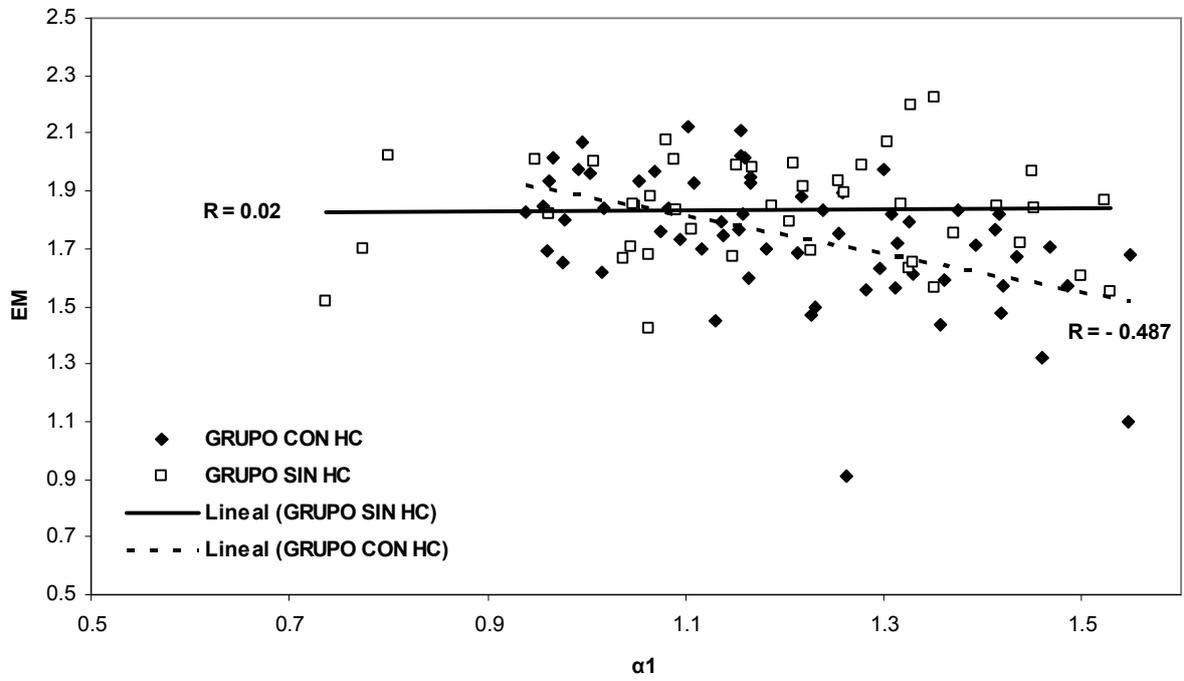


Figura 19. Relación del exponente fractal  $\alpha_1$  y la entropía en múltiples escalas EM (con  $m=2$ ,  $r=0.15$  y factor de escala = 3) en el grupo con y sin HC.

## VII. DISCUSIÓN

Del análisis de resultados se deduce una posible relación entre índices de complejidad y de neurodesarrollo. En el  $\alpha_1$  se ven reflejados cambios del neurodesarrollo. En el grupo con HC, los valores altos en los índices de neurodesarrollo corresponden a valores de  $\alpha_1 \rightarrow 1$  fractalidad y de mayor entropía o complejidad.

Específicamente los principales hallazgos fueron los siguientes:

- Existe relación entre los índices de complejidad fractal y de neurodesarrollo.
- Existe relación entre los índices de irregularidad y de neurodesarrollo.
- En el grupo con HC los valores altos en los índices de neurodesarrollo corresponden a valores de  $\alpha_1 \rightarrow 1$  y de mayor irregularidad.
- No se encontraron diferencias estadísticas entre el grupo con HC y el grupo sin HC en el índice de complejidad fractal.

En el análisis de subgrupos, se encontraron diferencias significativas en las medias de los subgrupos 1 y 2 entre los índices de neurodesarrollo y de complejidad fractal. Particularmente, se encontró que dichas diferencias se presentaron en la escala motora a los 2 meses y la escala adaptativa a los 6 meses de edad (Figuras 12 y 13). El subgrupo 2 fue más complejo y concentró valores cercanos a un comportamiento fractal ( $\alpha_1$  cercano a 1) y el subgrupo 1 se relacionó con un comportamiento regular ( $\alpha_1$  cercano a 1.5) menos complejo.

En general, con la escala adaptativa se obtuvo la mayor relación con el índice de complejidad fractal y se encontró que de acuerdo al coeficiente de correlación  $R=0.396$  (Figura 14), el 15 % de las variaciones de  $\alpha_1$  se pueden asociar a las variaciones de la escala individual adaptativa de Gesell a los dos meses de edad. Cabe notar que dichas diferencias se presentaron con las valoraciones que se hicieron al inicio del tratamiento hormonal, es decir, muy próximo a la condición original posiblemente alterada del SNC de el grupo con HC.

También en el análisis individual (sin agrupación de los valores) se encontró que únicamente el 2 % de los valores de  $\alpha_1$  dependen del coeficiente global de neurodesarrollo Figura 9. Además, se observa que valores bajos de neurodesarrollo corresponden a valores de  $\alpha_1$  cercanos a 1.3 (subgrupo 1) y a los valores altos de desarrollo le corresponden valores de  $\alpha_1$  cercanos a 1 (subgrupo 2); a mayor neurodesarrollo mayor complejidad.

El valor medio de  $\alpha_1$  1.21 (Tabla 2) para el grupo con HC es similar al valor de  $\alpha_1$  reportado en sujetos adultos sanos, globalmente, el valor de  $\alpha_1$  parece reflejar un control autonómico concomitante.<sup>49,52</sup> Hefferman<sup>49</sup> reportó que de un grupo de sujetos sanos, sus valores de  $\alpha_1$  fueron inicialmente clasificados por un análisis de conglomerados (K-means), obteniendo un grupo de valores cercanos a 1 y otro grupo cercano a 0.8. Dichos

grupos fueron sometidos a una rutina de ejercicio y se encontró que después de la rutina el valor de  $\alpha_1$  convergió a 1 en ambos casos.

En algunos casos específicos, el comportamiento de  $\alpha_1$  parece estar relacionado concretamente con una disminución de la regulación del nervio vago que se refleja con un aumento  $\alpha_1$ , algunos datos están cercanos a 1.5. (Figura 17).<sup>49</sup>

En la EM de muestra también se ven reflejados cambios del neurodesarrollo. En el promedio de la escala motora a los 6 y 24 meses de edad se encontraron diferencias significativas en el análisis de medias. El subgrupo 1 presentó los valores bajos de entropía y en el subgrupo 2 se dieron los valores altos de mayor complejidad (Figura 13). No obstante, la EM no fue un indicador tan sensible como parece ser  $\alpha_1$ , por lo que pudiera apuntar a que la EM refleja otra información relacionada con los niveles hormonales (apego al tratamiento) u otra variable como la frecuencia cardiaca media.

En adultos sanos el valor de EM en la escala 3 es menor al valor medio que se obtuvo en el grupo con HC (1.74) y en el grupo sin HC (Tabla 2).<sup>20</sup> Sin embargo, esto pudiera deberse a diferencias metodológicas, particularmente por la duración de los registros y por los momentos del día en los que se recolectaron.

Otro aspecto analizado fue la comparación entre el grupo con HC y el grupo de niños sin HC. El comportamiento de  $\alpha_1$  en el grupo con HC no fue diferente al comportamiento del grupo sin HC, lo que pudiera reflejar el hecho de que no hay diferencias en el neurodesarrollo como lo reportado por Nakamizo<sup>33</sup>.

Este resultado puede implicar que la dinámica estructural de las fluctuaciones de ambos grupos es la misma. Por lo que aparentemente se considera que en el grupo con HC no hay un predominio de influencias parasimpáticas o simpáticas, reflejando una dinámica de control autónomo concomitante similar al del grupo sin HC. Sin embargo, se requiere de una evaluación del neurodesarrollo en niños sanos para realizar una discusión más completa en este sentido.

Los cambios o posibles alteraciones que se observan en los índices de complejidad de los niños con HC pudieran indicar que en algún momento hubo un daño o una alteración significativa.

En el histograma de la Figura 17 se refleja lo anterior; se observa que los valores están dispersos entre un comportamiento fractal y un comportamiento periódico o regular y lo mismo se presenta en el  $\alpha_1$  del grupo sin HC. Tal comportamiento probablemente se pueda explicar porque la población del grupo con HC estuvo bajo tratamiento desde los primeros meses de edad, revirtiéndose tempranamente alteraciones autonómicas potenciales.

No obstante sí se encontraron diferencias al comparar la FC y el RMSSD ya que en el grupo sin HC hay un RMSSD mayor (y menor FC) al del grupo con HC. El RMSSD

cuantifica la magnitud de las fluctuaciones, principalmente las de alta frecuencia y se relaciona estrictamente con FC. También se encontraron diferencias en la EM, lo que pudiera sugerir que la EM muestra información adicional que puede ser explorada específicamente en futuros trabajos, aunque el grado de irregularidad podría estar también influido por los valores de FC.

Las diferencias en estos parámetros para el grupo con HC podrían reflejar un posible efecto de la terapia hormonal sustitutivo, manteniendo al grupo con HC ligeramente taquicardizados pero sin que esto represente una alteración autonómica importante como lo indican los resultados para  $\alpha_1$  (ver párrafos anteriores).

Con relación a la edad, y de acuerdo con el coeficiente de determinación, aproximadamente el 8 % de las variaciones del  $\alpha_1$  se encontraron relacionadas con las variaciones de la edad del grupo estudiado. En la Figura 18 se puede observar que para valores bajos de edad (2 a 3 años aproximadamente) le corresponden valores de  $\alpha_1$  alejados del comportamiento fractal. Tal situación sugiere que conforme aumenta la edad, los valores de  $\alpha_1$  tienden a un comportamiento fractal en el grupo con HC, y en coincidencia con las relaciones reportadas por Nakamizo<sup>33</sup>.

En el grupo sin HC, el coeficiente de correlación entre la edad y el  $\alpha_1$  es bajo y no llegó a ser significativo. En este caso, un seguimiento de la evolución de la edad y el  $\alpha_1$  junto con un análisis de apareamiento podría esclarecer este comportamiento como trabajo a futuro.

Adicionalmente, al evaluar las probabilidades encontradas en el análisis de las medias, se encontró que en las primeras evaluaciones del neurodesarrollo (a los 2 meses de edad), la probabilidad está por debajo de 0.05 y conforme pasan las siguientes pruebas esta probabilidad crece y converge, no mostrando diferencias significativas, Figura 15. Lo anterior pudiera sugerir que los valores del índice  $\alpha_1$  son más sensibles mientras se mantengan alteraciones o limitaciones del neurodesarrollo.

Si se hace un seguimiento como trabajo a futuro de las valoraciones del neurodesarrollo junto con un registro de las FFC, se podría conocer hacia donde converge el valor de  $\alpha_1$  y tener una caracterización del comportamiento que tiene el neurodesarrollo desde los primeros meses hasta los 36 meses de edad.

Otro resultado fue proporcionado por la relación entre el índice fractal e irregularidad del grupo con HC y sin HC. Se encontró que únicamente en el grupo con HC, los valores de  $\alpha_1$  están relacionados con los valores de EM. Enfocándose en esta relación, de manera global el 23 % de las variaciones de EM se pudieran asociar con los valores de  $\alpha_1$ , Figura 15. Con una pendiente negativa, se obtuvo que los valores más altos, es decir los valores irregulares de EM están relacionados con los valores de  $\alpha_1$  fractal y los valores bajos de EM están relacionados con los valores regulares de  $\alpha_1$  tal como se esperaba.

El porcentaje restante de las variaciones de EM que no están asociadas a  $\alpha_1$  refuerza la idea de que la EM tiene otra información adicional a la que muestra el  $\alpha_1$ . En general, no hay una relación monotónica entre  $\alpha_1$  y EM.

Esto también apoya la idea de que los índices de complejidad fractal en el grupo con HC señalan alteraciones que posiblemente permanecen en las FFC tiempo después a pesar de la terapia hormonal sustitutiva.

También, como trabajo a futuro, los índices analizados podrían complementarse. Por ejemplo, se puede involucrar no solo el parámetro de  $\alpha_1$  como parámetro independiente si no también el parámetro de EM y así crear diferentes observaciones incluyendo los diferentes índices de neurodesarrollo (inclusive el peso de los niños).<sup>34</sup> En general estos resultados pueden complementarse si se incluyen otros parámetros que describan la dinámica de las fluctuaciones y otras formas de análisis como un análisis multivariado.

Cabe mencionarse que una clasificación por género parece no ser viable, ya que la mayoría de niños en el grupo con HC son del sexo femenino; de hecho esta reportado que la prevalencia de HC predomina es mayor en niñas que en niños (por estadísticas)<sup>31,35</sup>. En el presente estudio con 62 casos, 13 niños fueron del sexo masculino y el resto fueron de sexo femenino.

Con relación a otros aspectos, el grupo con HC presentó diferentes condiciones que dificultaron la adquisición de los datos y su procesamiento. En este caso, el monitor Polar facilitó las condiciones para la adquisición de los datos. Sin embargo, el limitar en general a un niño a no moverse durante mucho tiempo es una tarea difícil, y probablemente más en un niño con HC. Por lo que un registro de 10 minutos resultó largo para la mayoría de los niños y fue una limitante, ya que no se pueden ocupar otros índices como  $\alpha_2$  y la misma EM para la que se recomienda analizar series de mayor longitud, ofreciendo así la capacidad de calcular un factor de escala mayor a 3.

Al observar las graficas de las FFC de manera individual Anexo III y IV, no se notó un patrón característico en la morfología de las señales de las FFC del grupo con HC aunque se pueden identificar condiciones como baja amplitud en las señales (quizás asociada a una mayor FC) y en algunos casos, menor arritmia sinusal respiratoria. No se observaron diferencias entre las señales del grupo con HC y sin HC.

Algunas señales presentan patrones específicos en las fluctuaciones. Por ejemplo, se observó que en los primeros segundos hay una alta frecuencia y conforme avanza el registro va bajando hasta estabilizarse, lo que parece reflejar que el niño estaba ansioso o nervioso debido posiblemente a su ansiedad ante las valoraciones clínicas dada su condición.

Presumiblemente, también se presentaron disminuciones súbitas y de corta duración de la FC (intermitencias), como puede observarse en los casos del Anexo III. Además se presentó baja amplitud de las fluctuaciones o variabilidad atenuada en el grupo con HC en comparación con el grupo sin HC. Estos casos no se pudieron comprobar ya que no se

contó con los registros de ECG para que se pudieran descartar con seguridad la presencia de arritmias u otros artefactos y esta es una limitante del uso del monitor POLAR.

Así, es posible considerar que en general el tratamiento hormonal que ha recibido el grupo con HC ha funcionado revirtiendo de esta manera problemas mayores en su desarrollo. Al mismo tiempo se entrevé que los índices de complejidad fractal e irregularidad, son herramientas sensibles, por haberse encontrado relaciones significativas con valoraciones del neurodesarrollo que fueron tomadas tiempo atrás en relación a la fecha de registro de las FFC.

Por si solos los índices de complejidad e irregularidad no son concluyentes, pero aportan una clasificación que relacionada con los índices del neurodesarrollo podría llegar a ser una herramienta útil para identificar alteraciones en la complejidad de la dinámica funcional de los sistemas de regulación cardiovascular.

## VIII. CONCLUSIONES

En niños con HC controlado, los cambios de la fractalidad o complejidad fractal en las FFC están vinculados con algunos aspectos de su neurodesarrollo. En general, alrededor del 15 % de los cambios de  $\alpha_1$  están relacionados con las valoraciones de algunas de las escalas del neurodesarrollo. Dichas fluctuaciones parecen contener información que revela la condición que se presentó en un tiempo atrás, y en éstas es claro que también influyen otros factores no necesariamente relacionados con el neurodesarrollo.

Así, el índice de complejidad fractal  $\alpha_1$  parece estar relacionado con aspectos motores y adaptativos del neurodesarrollo que engloban las siguientes características: habilidad motriz, capacidad de adaptación, reacciones, movimientos corporales y oculares, condiciones para las cuales es fundamental mantener una adecuada regulación cardiovascular misma cuya dinámica se refleja en el índice  $\alpha_1$  y de ahí, probablemente, su vinculación.

Como trabajo a futuro será necesario realizar los registros de las FFC al mismo tiempo que las valoraciones del neurodesarrollo para llevar a cabo un seguimiento a través del tiempo, tanto del grupo con y sin HC. Para esto se debería utilizar un equipo de monitoreo de las FFC que permita también obtener el ECG, para eliminar interferencias y otras alteraciones durante el registro y por ser necesario, para la obtención de los índices de complejidad en particular con la EM. En el análisis de la relación de los índices de complejidad y las valoraciones del neurodesarrollo se podrían realizar combinaciones de ambos índices incluyendo además parámetros como el peso y los niveles hormonales.

Finalmente, parece que sí existen cambios en FFC que pueden ser asociadas al neurodesarrollo normal o alterado. De esta manera los valores altos en los indicadores clínicos de neurodesarrollo se reflejan en valores de mayor complejidad e irregularidad en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.

## IX. REFERENCIAS

1. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability: Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use", *European Heart Journal* 17, 354 - 381, 1996.
2. MacKendrick, "Understanding neurodevelopment in premature infants: Applied chaos theory", *Journal of Pediatrics* 148: (4): 427 - 429, 2006.
3. Goldberger, "Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside" *LANCET* 347: 1312 - 1314, 1996.
4. Leon, "Synchronization and rhythmic process in physiology", *Nature* 410: 277 -284, 2001.
5. Mietus, Peng, Henry, "The pNNx files: Reexamining a widely used heart rate variability measure." *Heart* 88: 378 – 380, 2002.
6. Beckers, Verheyden, "Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population", *American Journal of Physiology* 290: 2560 - 2570, 2006.
7. Pia, Calcagnini, "Effects of Sleep Stage and Age on Short-term Heart Rate Variability During sleep in Healthy Infants and Children", *Chest* 117: 460 - 466: 2000.
8. Goldstein, Toweill, Lai, "Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury", *American Journal of Physiology* 275: 1287-1292, 1998.
9. Stanley, "Power laws and universality", *Nature* 378: 554, 1995.
10. Goldstein, Toweill, Lai, "Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury", *American Journal of Physiology* 275: 1287-1292, 1998.
11. Sirkku, "Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence: Comparison of Conventional and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory", *Circulation* 100: 393-399, 1999.
12. Eke, Herman, Kocis, "Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals", *Physiological Measurement* 23: R1-R38, 2002.
13. Echeverría, Aguilar, Ortiz, "Comparison of RR-interval scaling exponents derived from long and short segments at different wake periods", *Physiological Measurement* 27: N19-N25, 2006.
14. Ho, Moody, Peng, "Predicting Survival in Heart Failure Case and Control Subjects by Use of Fully Automated Methods for Deriving Nonlinear and Conventional Indices of Heart Rate Dynamics", *Circulation* 96: 842-848, 1997.
15. Peng, Halvin, Stanley, Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series", *Chaos* 5: 82-87, 1995.
16. Bolis, Licinio, "The Autonomic Nervous System." Geneva: World Health Organization, 1999.
17. Bornas, Llabres, Noguera, "Fear induced complexity loss in the electrocardiogram of flight phobics: A multiscale entropy analysis", *Biological Psychology* 73(3): 272 – 279, 2006.
18. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complex", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 88: 2297-2301, 1991.
19. Costa, Goldberger, Peng, "Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiology Time series", *Physical Review Letters* 89.068102, 2002.

20. Costa, Goldberger, Peng, "Multiscale Entropy Analysis of biological signals", *Physical Review Letters* 71.021906, 2005.
21. Richman, Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy", *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology* 278: H2039-H2049, 2000.
22. Eckmann, Ruelle, "Ergodic theory of chaos", *Reviews of Modern Physics* 57(3): 617-637, 1985.
23. Echeverría, Woolfson, Crowe, Hayes-Gill B, "Does fractality in heart rate variability indicate the development of fetal neural process?", *Physics Letters A* 331: 225-230, 2004.
24. Togo, Yamamoto, "Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep", *American Journal of Physiology* 280: H17-H21, 2000.
25. Seely, Macklem, "Complex systems and the technology of variability analysis", *Critical Care* 8 (6): R367-R384, 2004.
26. Perkiomaki, Makikallio, "Fractal and Complexity measures of heart rate variability", *Clinical and Experimental Hypertension* 27(2-3): 149-158, 2005.
27. Javorka, Trunkvalterova, Tonhajzerova, "Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus", *Clinical Neurophysiology*: Feb 26, 2008.
28. Beackers, Verheyden, "Fractal Dimension in health and heart failure", *Biomedizinische Technik (Berl)*, 51(4): 194-197, 2006.
29. Velásquez, Fernández, Tusié, "Investigaciones sobre prevención de deficiencias de origen metabólico nutricional", *Centro Español de Documentación sobre Discapacidad del Real Patronato*. Serrano, 140. 28006 Madrid. Primera Edición, Capítulo 4, Diciembre 2000.
30. Sánchez, "Neurodesarrollo en los dos primeros años de vida de niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz metabólico, tratamiento Hormonal reconstitutivo y estimulación sistematizada", *Tesis Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana*, 2004.
31. Lazarus, "Thyroid hormones and neurodevelopment", *Clinical Endocrinology* 50: 147-148, 1999.
32. Álvarez, Carvajal, Renón, "Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism", *Hormone Research* 61: 17 - 20, 2004.
33. Nakamizo, Toyabe, Asami, "Mental development of infants with congenital hypothyroidism: a longitudinal study", *Clinical Pediatrics* 46(1): 53 - 58, 2007.
34. Sánchez, Calzada, Ruiz, "Hipotiroidismo Congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo", *Revista Mexicana de Pediatría* 73: (6): 272 - 279: 2006.
35. Polikar, "The thyroid and the heart", *Circulation* 87: (5), 1435-1441, 1993.
36. Cacciatori, Bellavere, "Power spectral analysis of heart in hypothyroidism", *European Journal of Endocrinology* 143: 327-333, 2000.
37. Sahin, Turan, Kosar, "Evaluation of autonomic activity in patients with subclinical hypothyroidism", *Journal of Endocrinological Investigation* 28 (3): 209-213, 2005.
38. Silverthorn, "Human Physiology", *Pearson 4 Edition* 2007.
39. Rozen, Sheiner, "Abnormal fetal heart rate tracings and congenital fetal hypothyroidism", *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 51(6): 267-269, 2006.

40. Calzada, "Hipotiroidismo Congénito", *Acta Pediátrica de México* 17(6): 360-363, 1996.
41. Black, Matula, "Essentials of Bayley Scales of Infant Development II", Alan S. Kaufman and Nadinn L. Kaufman Series Editors, ISBN: 978-0-471-32651-9, pag 3, 1999.
42. Amiel-Tison, Claudine, et al., "Neurological Development from Birth to Six Years: Guide for Examination and Evaluation", Johns Hopkins University Press, 2001.
43. Provost, Heimerl, MacClain, "Current Validity of the Bayley Scales of Infant Development II Motor Scale and the Peabody Developmental Motor Scales – 2 in Children with Developmental Delays", *Pediatric Physical Therapy* 20(1): 5 -18, 2000.
44. Ho, Moody, Peng, "Predicting Survival in Heart Failure Case and Control Subjects by Use of fully Automated Methods for Deriving Nonlinear and Conventional Indices of Heart Rate Dynamics", *Circulation* 96(3): 842-848, 1997.
45. Mandelbrot, "Les objets fractals", Paris, Flammarion, 1975.
46. Mandelbrot, "The fractal Geometry of nature", W. H. Freeman and Company. 1982 ISBN 0-7167-1186-9.
47. Goldberger, Amaral, Glass, "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals", *Circulation* 101(23): e215 - e220 [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>]; 2000.
48. Tulppo, Kiviniemi, Hautala, "Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics", *Circulation* 112: 314-319, 2005.
49. Heffernan, Sosnoff, Fahs, "Fractal scaling properties of heart rate dynamics following resistance exercise training", *Journal of Applied Physiology* 105: 109-113, 2008.
50. Parati, Mancia, Di Rienzo, "Point: Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation", *Journal of Applied Physiology* 101: 676-682, 2006.
51. Schmitt, Ivanov, "Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly", *American Journal Regulation Integral Composition Physiology* 293: R1923 – R1937, 2007.
52. Ortiz, Aguilar, "Prenatal RR fluctuations dynamics: detecting fetal short-range fractal correlations", *Perinatal Diagnosis* 26: 1241-1247, 2006.
53. Goldenberg, Amaral, "Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99: 2466-2471, 2002.
54. Kingsley, Lewis, Marson, "Comparison of Polar 810 s and an Ambulatory ECG System for RR Interval Measurement During Progressive Exercise", *International Journal of Sports Medicine* 26: 39-44, 2005.
55. Duda, "Pattern Classification", John Wiley and Sons 2 edition, 2001.
56. Spath, "Cluster Dissection and Analysis: Theory, FORTRAN Programs, Examples, translated by J. Goldschmidt", Halsted Press, New York, 226 pp, 1985.
57. Ferrario, Signorini, "Complexity analysis of the fetal heart rate variability: early identification of severe intrauterine growth-restricted fetuses", *Medical and Biological Engineering and Computing* 47: 911-919, 2009.
58. Platasa, "Reflection of heart rate regulation on linear and non linear heart rate variability measures", *Physiological Measurement* 27: 145-154, 2006.
59. Bland, Altman, "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement", *The Lancet*, February 8, 1996.

60. Lee, Koh, "Statical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable", *Computers in Biology and Medicine* 19(1): 61 -70, 1989.
61. Pérez, Solís, Echeverría, "Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis. 5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, 2008.
62. Echeverría, Solís, Pérez, "Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis", *Physiological Measurement* 30: 1017-1025, 2009.
63. Lake, Richman, "Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability", *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 283: 789-797, 2002.

ANEXO I.  
 TABLA DE VALORES DE LOS INDICES DE COMPLEJIDAD  
 62 CASOS ESTUDIADOS CON HC.

SEXO	EDAD	Frecuencia Cardíaca (lpm)	RMSSD (mseg)	$\alpha_1$	EM
M	5	103	33.30	1.11	1.92
M	5	99	18.73	1.26	0.91
F	4	97	35.90	1.01	1.61
F	4	117	22.50	1.22	1.47
F	4	101	23.2	1.30	1.97
M	4	123	13.30	1.54	1.10
F	4	99	33.4	1.05	1.93
F	4	111	15.30	1.21	1.87
F	4	121	24.00	1.08	1.83
M	4	102	13.30	1.39	1.71
F	4	122	13.40	1.28	1.55
F	4	98	40.39	0.97	1.64
F	4	98	39.70	1.06	1.96
F	4	96	47.60	1.23	1.83
F	4	99	38.90	0.95	1.69
F	4	116	16.10	1.15	1.82
F	4	97	30.10	0.96	2.01
F	4	98	33.70	1.16	2.01
F	4	108	34.66	0.97	1.80
F	4	119	42.30	0.99	2.06
F	4	118	11.40	1.46	1.31
M	4	106	25.70	1.12	1.44
F	4	111	14.52	1.54	1.67
F	4	105	22.80	1.09	1.73
F	4	99	41.50	1.01	1.83
F	4	94	41.18	1.16	1.92
F	4	99	44.30	1.00	1.96
F	3	106	22.30	0.99	1.97
F	4	102	38.98	0.95	1.84
F	4	112	17.26	1.29	1.63
F	3	100	40.20	1.15	2.11
F	3	109	28.10	1.42	1.56

---

F	3	98	27.00	1.31	1.56
F	3	125	8.90	1.16	1.94
F	3	102	40.80	0.93	1.82
F	3	102	27.03	1.36	1.59
F	3	130	12.20	1.32	1.61
F	3	101	37.70	1.13	1.79
F	3	112	11.90	1.37	1.83
F	3	111	24.60	1.18	1.70
M	3	104	32.10	1.21	1.68
F	3	106	43.700	0.96	1.93
F	3	128	14.17	1.32	1.79
F	3	111	21.90	1.25	1.89
F	3	103	34.30	1.11	1.70
M	3	116	13.85	1.15	1.76
M	3	113	8.80	1.41	1.47
F	3	116	19.20	1.31	1.71
F	3	115	24.10	1.25	1.75
F	3	111	21.70	1.16	1.59
F	3	120	19.50	1.10	2.12
M	3	108	14.9	1.13	1.74
M	3	106	25.6	1.23	1.49
M	3	105	27.9	1.46	1.70
F	3	112	15.8	1.15	2.02
F	3	120	22.70	1.35	1.43
F	3	110	13.40	1.41	1.76
M	3	122	11.4	1.43	1.67
F	3	111	22	1.30	1.81
F	3	115	11.80	1.48	1.56
M	3	117	24.10	1.07	1.75
F	3	118	10.30	1.41	1.82

---

TABLA DE VALORES DE LOS INDICES DE COMPLEJIDAD  
PARA LOS 43 CASOS SIN HC PARA FINES DE COMPARACION.

SEXO	EDAD	Frecuencia Cardiaca (lpm)	RMSSD (mseg)	$\alpha_1$	EM
M	3	113	28.38	1.04	1.70
M	4	108	36.37	1.10	1.76
M	3	124	16.26	1.32	1.62
M	3	108	21.45	0.77	1.69
F	3	119	16.46	0.96	1.82
M	4	92	46.83	1.21	1.91
F	4	101	32.61	1.22	1.69
M	4	105	23.20	1.06	1.42
M	4	96	37.95	1.04	1.84
M	4	84	50.54	1.35	2.22
M	4	89	34.97	1.08	1.83
M	3	100	34.06	1.26	1.89
M	4	128	6.95	1.35	1.56
M	3	101	37.67	1.31	1.85
M	3	103	35.92	1.14	1.67
F	4	108	15.84	1.32	1.64
F	4	95	42.9	0.73	1.51
F	4	80	63.37	1.20	1.99
M	4	106	16.53	1.45	1.84
M	4	103	41.02	1.07	2.07
F	4	101	40.3	1.20	1.79
F	5	103	35.14	0.79	2.02
M	4	118	17.37	1.37	1.75
M	4	97	39.49	1.25	1.93
F	4	105	30.56	1.08	2.01
F	3	98	27.87	1.41	1.84
M	4	101	24.25	1.06	1.67
F	4	95	49.52	1.15	1.98
F	4	100	33.19	1.18	1.84
F	4	98	42.09	1.06	1.88
M	4	90	51.43	1.16	1.98
M	4	96	45.17	1.04	1.85

---

M	4	115	10.6	1.44	1.96
F	3	84	77.94	0.94	2.01
M	4	106	16.99	1.52	1.86
F	3	113	24.69	1.27	1.99
F	5	97	37.87	1.32	2.19
F	5	92	51.02	1.43	1.71
M	3	114	18.11	1.52	1.54
M	3	80	75.43	1.49	1.60
M	5	100	38.54	1.00	2.00
F	3	103	26.71	1.30	2.07
M	4	88	57.54	1.03	1.66

---

## ANEXO II.

### Repetibilidad de las Fluctuaciones de la Frecuencia Cardíaca en el Hipotiroidismo Congénito del Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia

En esta sección se evaluó la repetibilidad de corto plazo del intervalo R-R de niños tratados con HC bajo condiciones de vigilia.<sup>61,62</sup> Se compararon mediciones de  $\alpha_1$  (por medio del análisis de fluctuaciones sin tendencias) de 21 registros de 10 minutos de duración, obtenidos en dos sesiones diferentes con un intervalo de tiempo entre sesiones de 59 días en promedio. Se encontró una concordancia estadística entre las medias de  $\alpha_1$  en cada sesión ( $p = 0.94$ ), así mismo no se encontró sesgo y se obtuvo un coeficiente de variación bajo (9.1 %) con un coeficiente de correlación intraclass  $ri=0.48$  ([0.14 0.72], intervalo de confianza de 95%, Figura 19). Estos resultados fueron presentados en el “5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations” y se publicaron en “Physiological Measurement”, e indican la existencia de concordancia en los valores de  $\alpha_1$  de cada sesión, por lo que se sustenta la repetibilidad en las mediciones de las FFC de los datos analizados por el análisis de fluctuaciones sin tendencia en niños con HC.

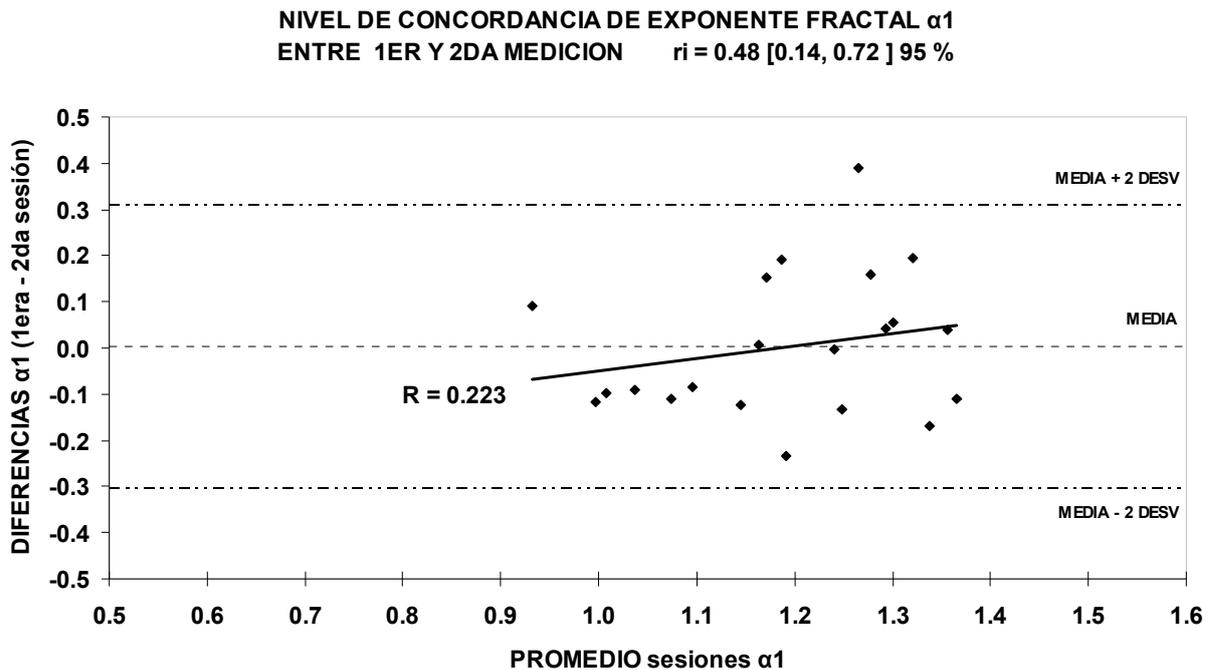


Figura 19. Gráfica de diferencias Bland-Altman<sup>59,60</sup> entre  $\alpha_1$  VS su valor medio. La línea de regresión lineal no muestra un sesgo significativo ( $R=0.223$ ,  $p>0.05$ ). Las líneas punteadas están localizadas a  $\pm 2$  desviaciones del valor medio (0.002).

Cabe mencionar que la repetibilidad en EM se encontró mucho menor con un  $ri = 0.234$ , a pesar de que también se presentó concordancia estadística entre medias sin sesgo entre sesiones.

### ANEXO III.

#### TABLAS DE RESULTADOS DE LAS VALORACIONES INDIVIDUALES DEL NEURODESARROLLO RELACIONADOS CON LOS INDICES DE COMPLEJIDAD.

Escala BAYLEY	Meses de Edad	$\alpha_1$			EM		
		SG1	SG2	p <sup>‡</sup>	SG1	SG2	p
MENTAL I	2	68 ± 14.25	71 ± 23.98	0.293	67.5 ± 11.46	72 ± 23.57	0.125
MENTAL II	2	82 ± 13.93	87.5 ± 26.64	0.078	82 ± 24.83	85 ± 22.63	0.753
PSICOMOTRICIDAD	2	71 ± 20.07	71.5 ± 17.86	0.610	66 ± 21.38	74 ± 16.90	0.257
PSICOMOTRIZ	2	84 ± 12.60	89 ± 12.08	0.114	85 ± 12.22	88.5 ± 12.94	0.871

Escala GESELL	Meses de Edad	$\alpha_1$			EM		
		SG1	SG2	p	SG1	SG2	p
MOTORA	2	0.61 ± 0.22	0.72 ± 0.24	<b>0.048</b>	0.61 ± 0.25	0.72 ± 0.23	0.223
ADAPTATIVA	2	0.80 ± 0.27	0.88 ± 0.33	0.212	0.83 ± 0.34	0.72 ± 0.23	0.665
LENGUAJE	2	0.78 ± 0.21	0.77 ± 0.29	0.678	0.76 ± 0.22	0.79 ± 0.27	0.328
PERSONAL SOCIAL	2	0.75 ± 0.26	0.81 ± 0.35	0.870	0.78 ± 0.34	0.75 ± 0.29	0.678

#### TABLAS DE RESULTADOS DE LAS VALORACIONES PROMEDIO DEL NEURODESARROLLO RELACIONADOS CON LOS INDICES DE COMPLEJIDAD.

Escala PROMEDIO GESELL MOTORA		$\alpha_1$			EM		
Meses de Edad		SG1	SG2	p	SG1	SG2	p
2		0.68 ± 0.16	0.71 ± 0.17	0.101	0.68 ± 0.18	0.70 ± 0.16	0.338
6		0.82 ± 0.14	0.87 ± 0.11	<b>0.039</b>	0.83 ± 0.14	0.85 ± 0.12	0.260
12		0.85 ± 0.12	0.90 ± 0.08	0.188	0.88 ± 0.11	0.89 ± 0.10	0.666
18		0.94 ± 0.10	0.97 ± 0.08	0.303	0.96 ± 0.08	0.93 ± 0.10	0.387
24		0.91 ± 0.10	0.92 ± 0.08	0.667	0.94 ± 0.10	0.90 ± 0.08	<b>0.020</b>
36		0.92 ± 0.15	0.95 ± 0.12	0.187	0.95 ± 0.14	0.93 ± 0.14	0.578

Escala GESELL ADAPTATIVA		$\alpha_1$			EM		
Meses de Edad		SG1	SG2	p	SG1	SG2	p
2		0.75 ± 0.17	0.82 ± 0.23	0.205	0.77 ± 0.22	0.81 ± 0.19	0.140
6		0.78 ± 0.10	0.84 ± 0.11	<b>0.010</b>	0.79 ± 0.11	0.84 ± 0.11	<b>0.019</b>

‡ Nivel de significancia para p<0.05.

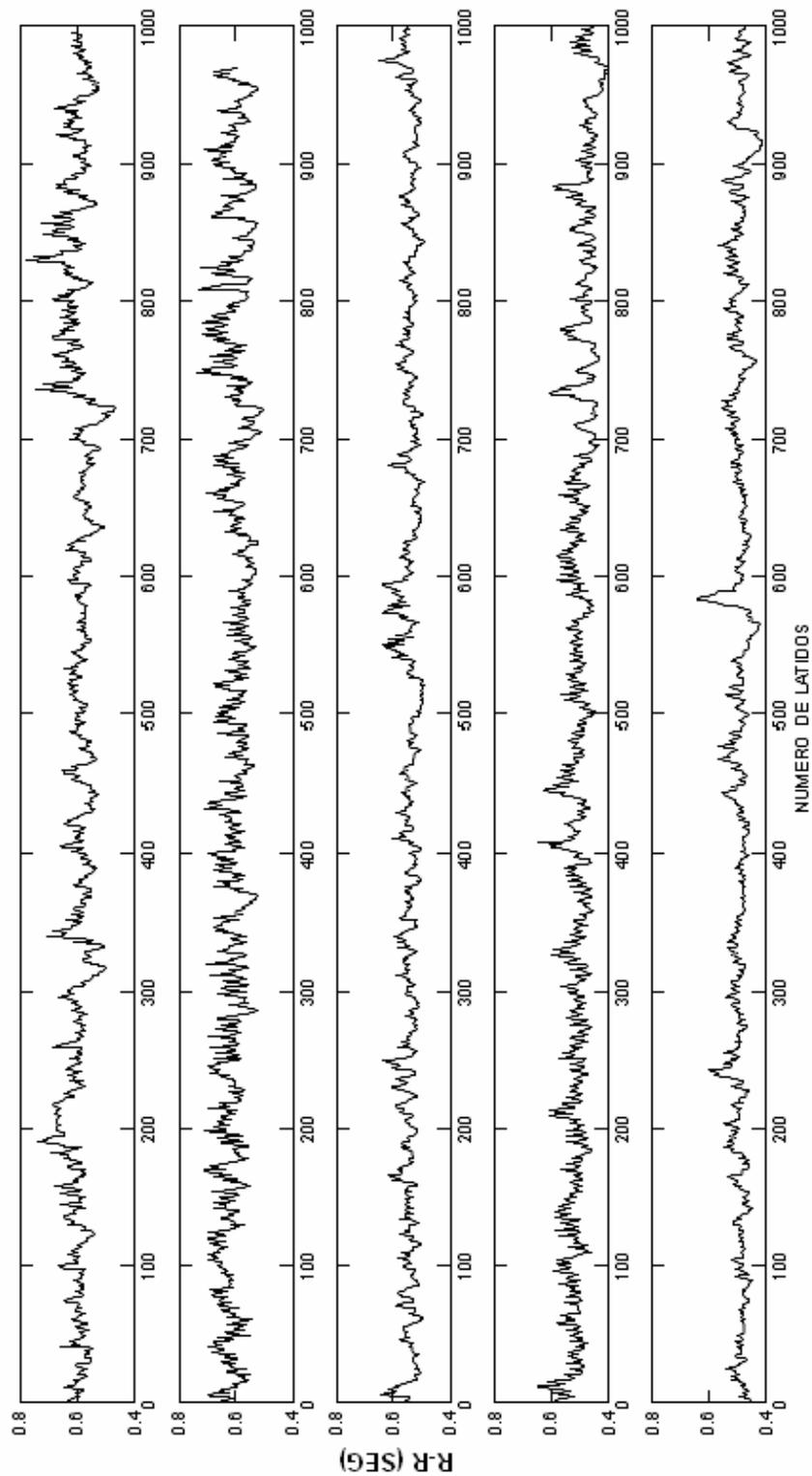
<b>12</b>	0.88 ± 0.10	0.90 ± 0.07	0.130	0.86 ± 0.09	0.92 ± 0.09	0.093
<b>18</b>	0.88 ± 0.10	0.90 ± 0.08	0.542	0.87 ± 0.10	0.91 ± 0.09	0.500
<b>24</b>	0.86 ± 0.11	0.88 ± 0.09	0.519	0.88 ± 0.11	0.86 ± 0.09	0.405
<b>36</b>	0.86 ± 0.11	0.83 ± 0.11	0.486	0.88 ± 0.11	0.82 ± 0.11	0.273

<b>Escala GESELL LENGUAJE</b>		$\alpha_1$			<b>EM</b>		
<b>Meses de Edad</b>	<b>SG1</b>	<b>SG2</b>	<b>p</b>	<b>SG1</b>	<b>SG2</b>	<b>p</b>	
<b>2</b>	0.77 ± 0.15	0.81 ± 0.22	0.552	0.77 ± 0.19	0.81 ± 0.18	0.389	
<b>6</b>	0.86 ± 0.14	0.87 ± 0.13	0.295	0.86 ± 0.15	0.86 ± 0.11	0.102	
<b>12</b>	0.79 ± 0.09	0.82 ± 0.08	0.089	0.77 ± 0.09	0.82 ± 0.08	0.113	
<b>18</b>	0.75 ± 0.12	0.76 ± 0.10	0.237	0.75 ± 0.12	0.76 ± 0.10	0.335	
<b>24</b>	0.70 ± 0.13	0.74 ± 0.15	0.369	0.70 ± 0.16	0.73 ± 0.13	0.657	
<b>36</b>	0.73 ± 0.13	0.85 ± 0.18	0.073	0.76 ± 0.19	0.77 ± 0.18	0.667	

<b>Escala GESELL PERSONAL SOCIAL</b>		$\alpha_1$			<b>EM</b>		
<b>Meses de Edad</b>	<b>SG1</b>	<b>SG2</b>	<b>p</b>	<b>SG1</b>	<b>SG2</b>	<b>p</b>	
<b>2</b>	0.78 ± 0.18	0.83 ± 0.25	0.560	0.82 ± 0.24	0.80 ± 0.20	0.651	
<b>6</b>	0.81 ± 0.12	0.89 ± 0.11	<b>0.028</b>	0.84 ± 0.13	0.89 ± 0.11	0.144	
<b>12</b>	0.87 ± 0.09	0.90 ± 0.07	0.072	0.87 ± 0.08	0.91 ± 0.08	0.205	
<b>18</b>	0.82 ± 0.07	0.84 ± 0.06	0.273	0.83 ± 0.07	0.82 ± 0.06	0.427	
<b>24</b>	0.77 ± 0.09	0.77 ± 0.08	0.794	0.78 ± 0.10	0.77 ± 0.07	0.538	
<b>36</b>	0.79 ± 0.13	0.84 ± 0.12	0.106	0.84 ± 0.11	0.83 ± 0.14	0.626	

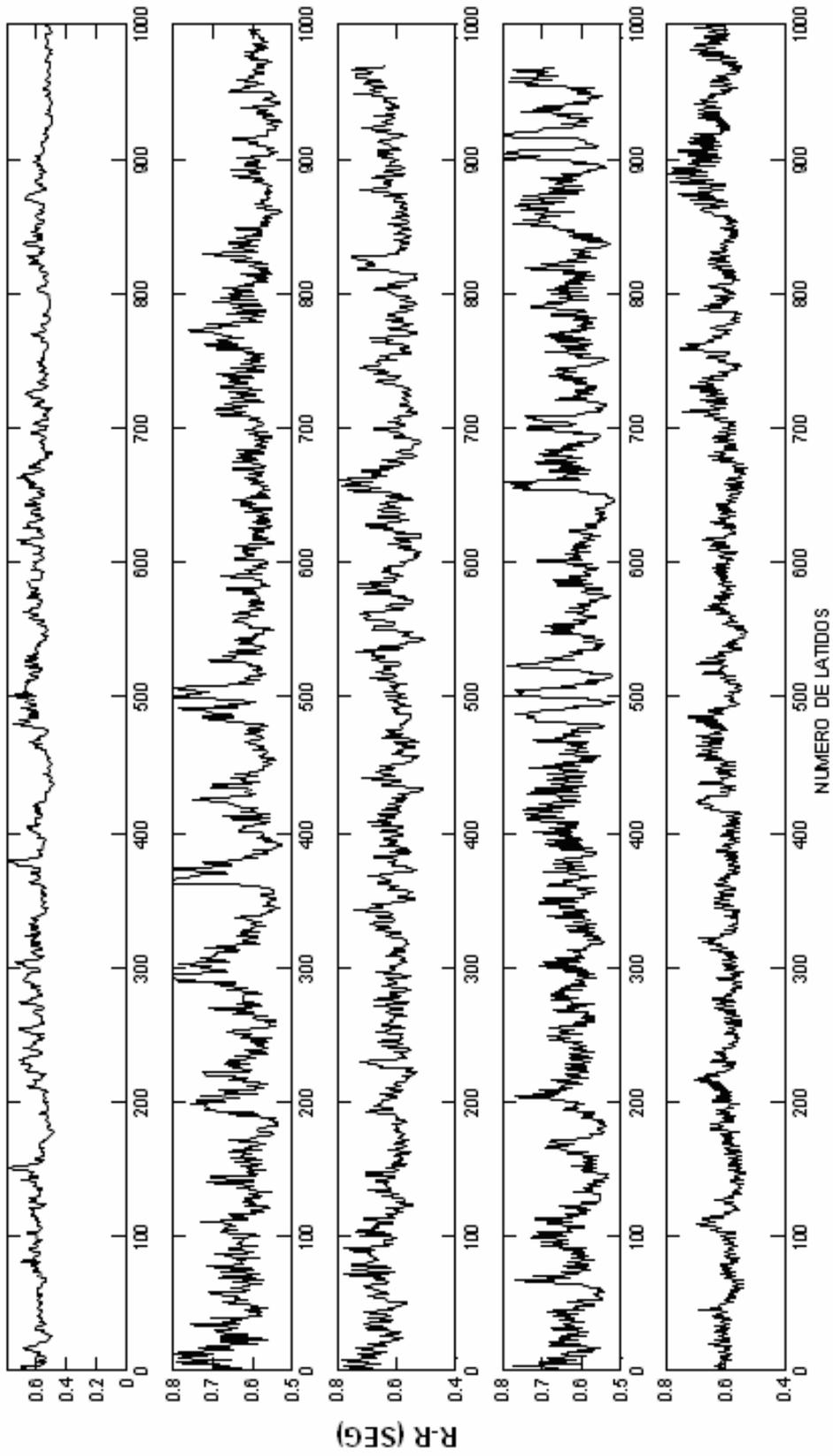
**ANEXO IV.  
GRAFICAS DE LAS FFC DEL GRUPO CON HIPOTIROIDISMO  
CONGÉNITO**

**FFC GRUPO CON HC**

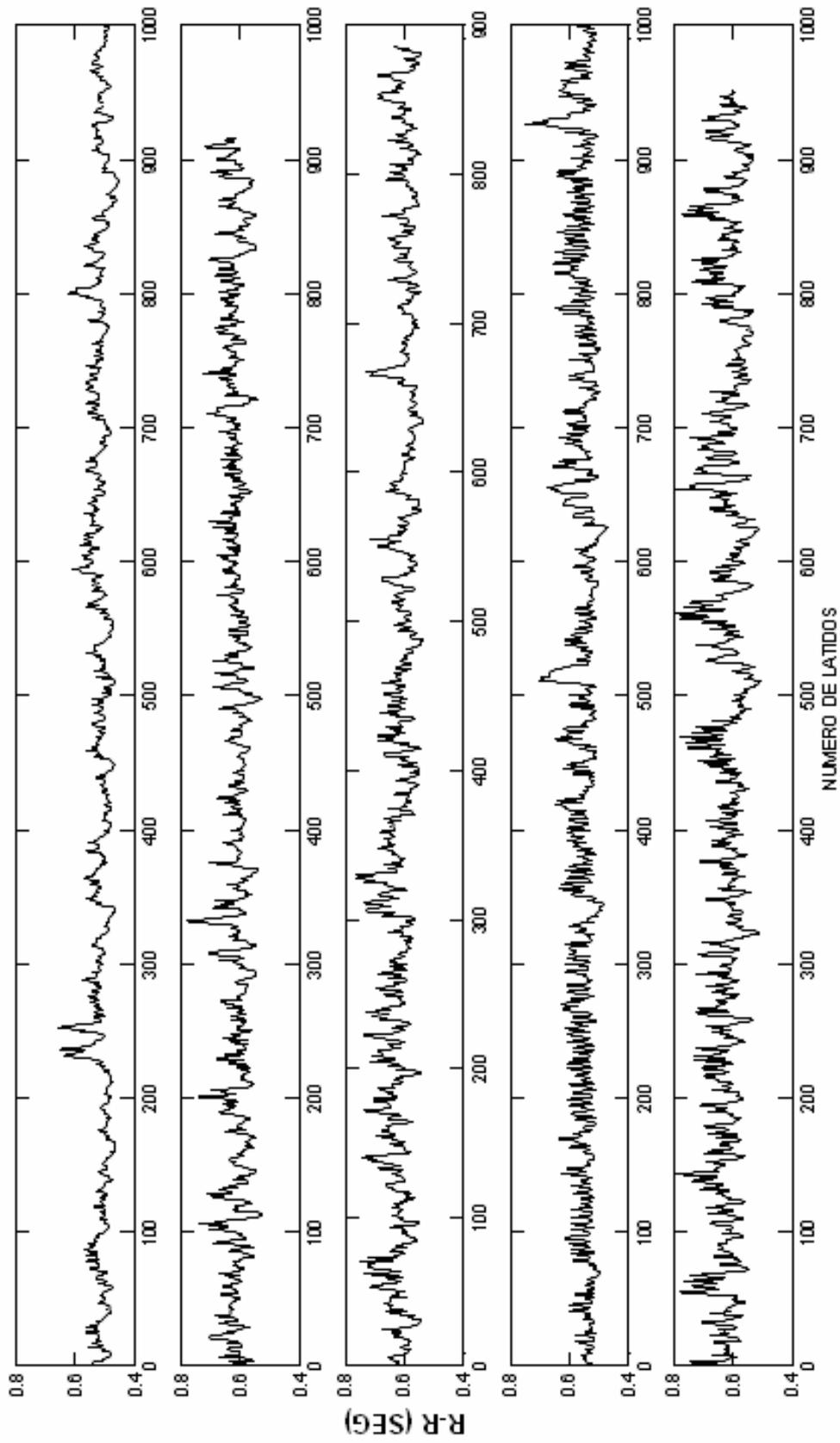


Nota: El orden de las graficas corresponden al los resultados de las tablas del Anexo I.

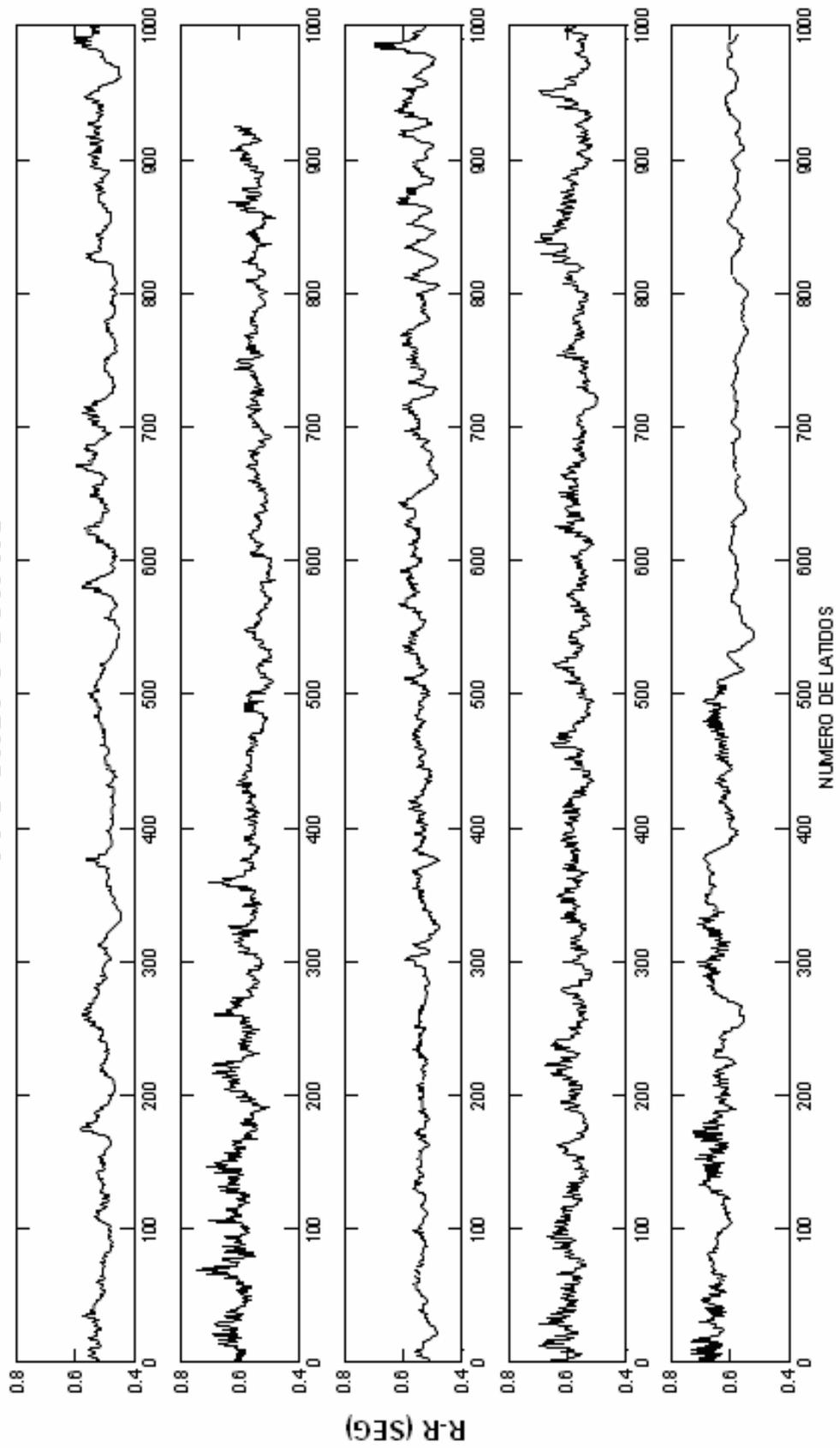
## FFC GRUPO CON HC



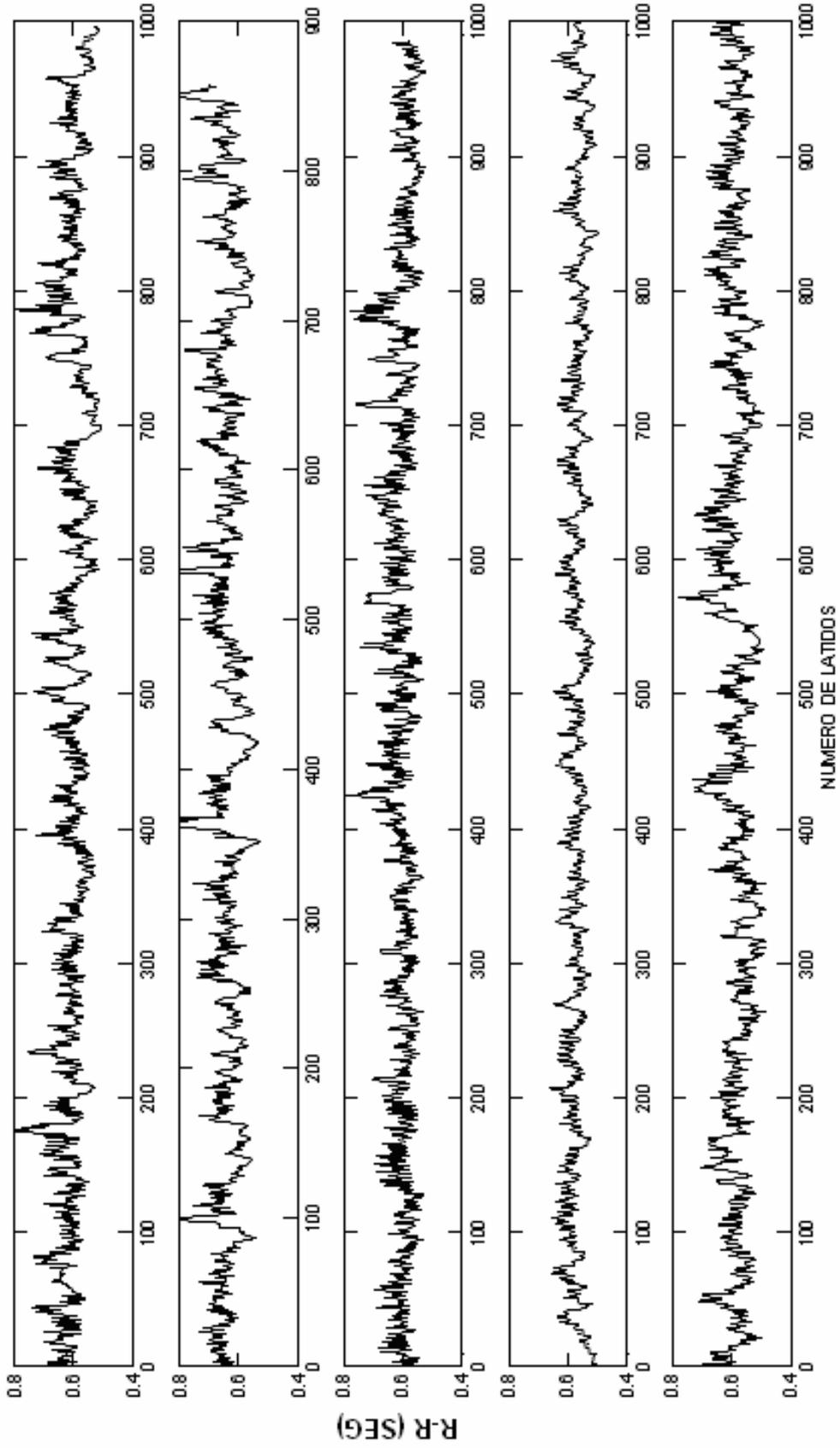
## FFC GRUPO CON HC



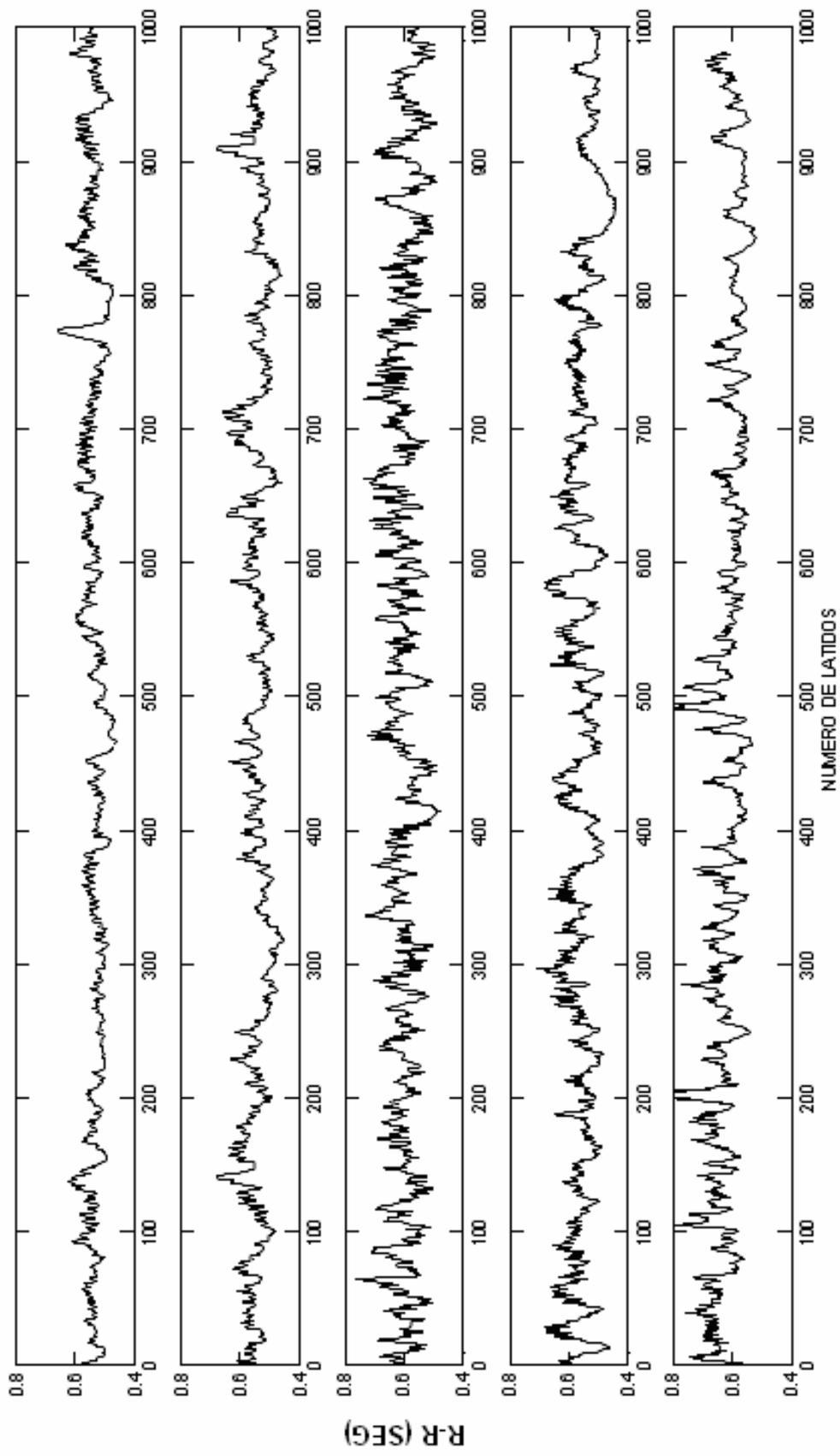
# FFC GRUPO CON HC



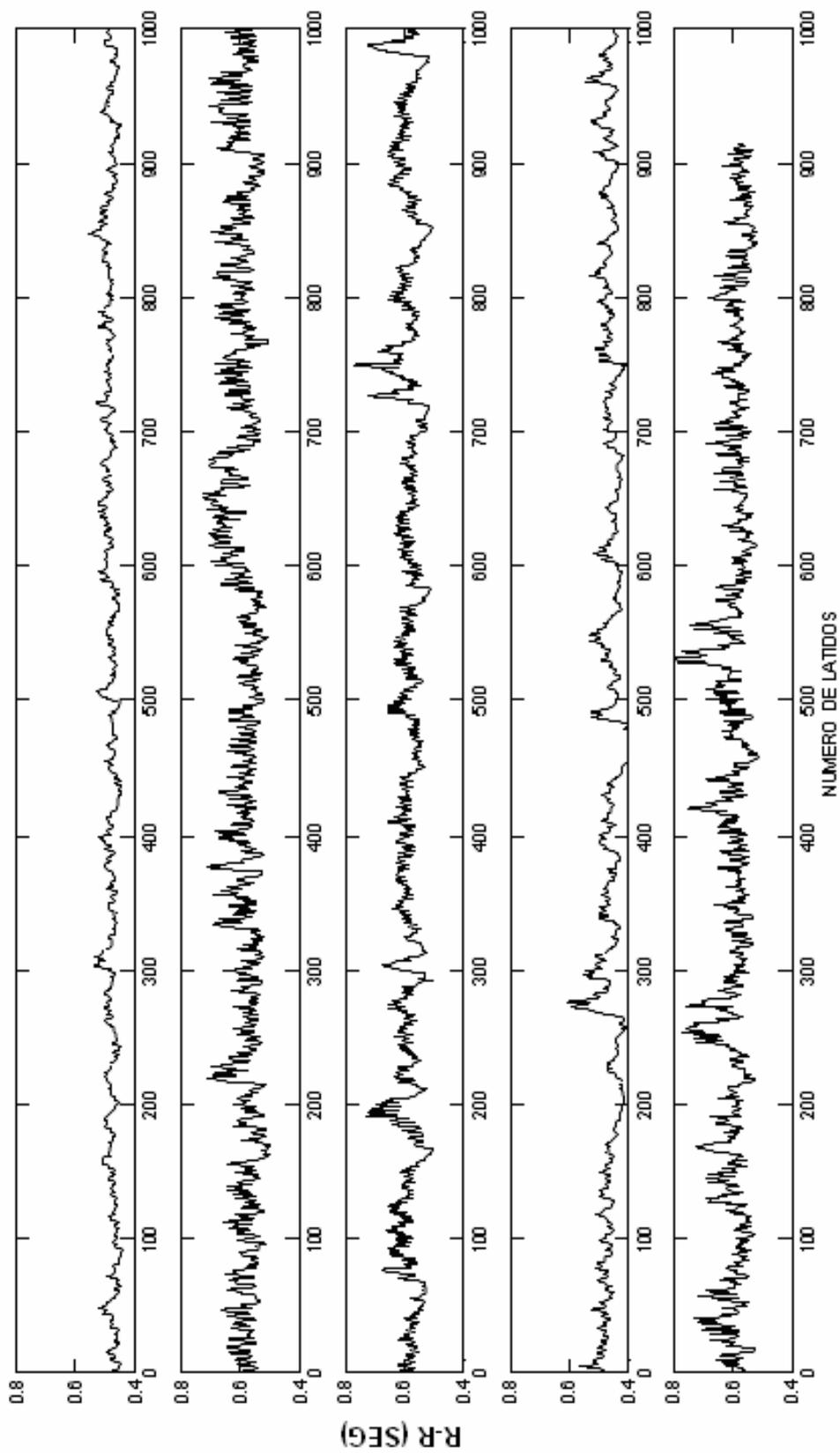
## FFC GRUPO CON HC



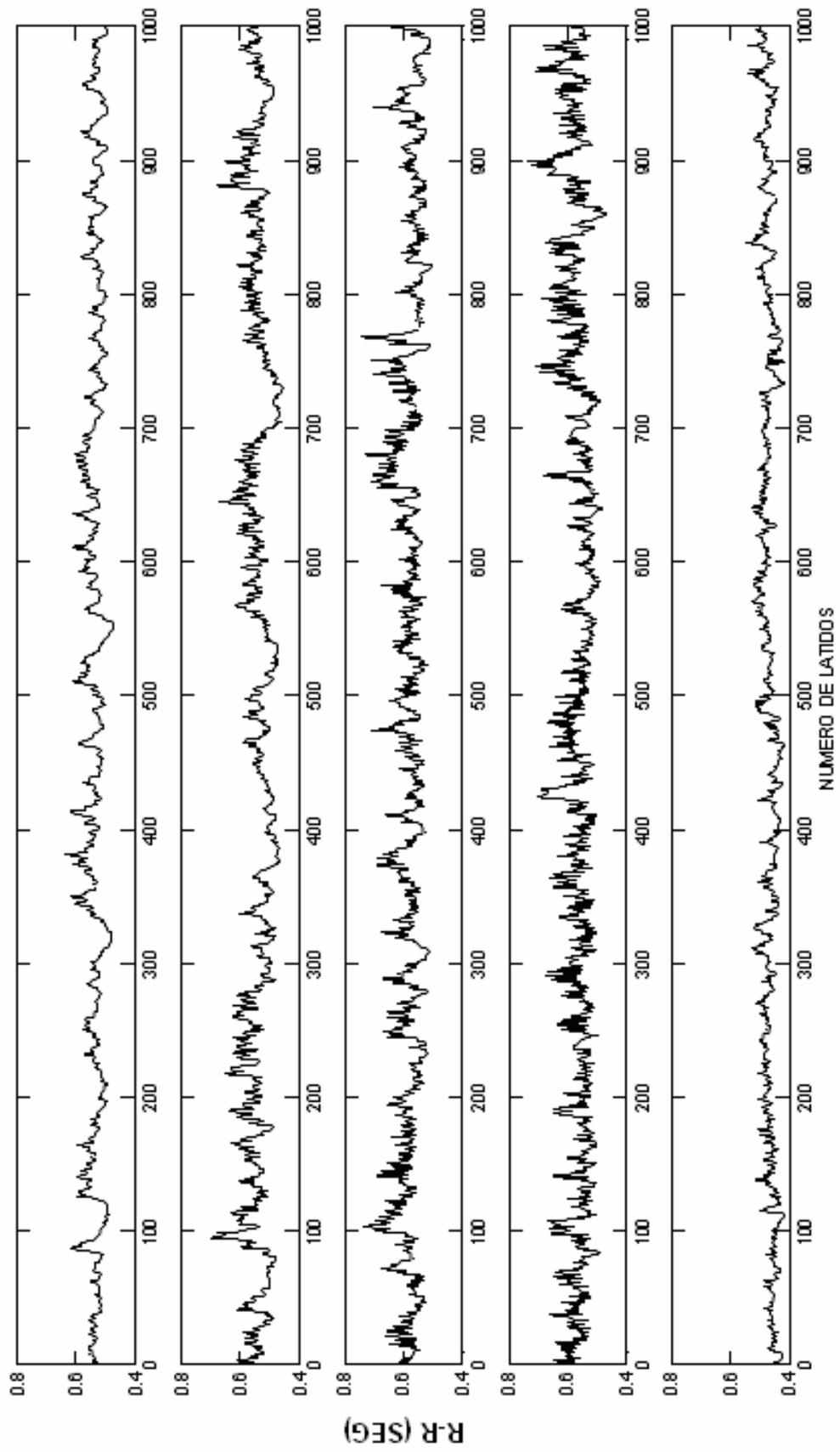
## FFC GRUPO CON HC



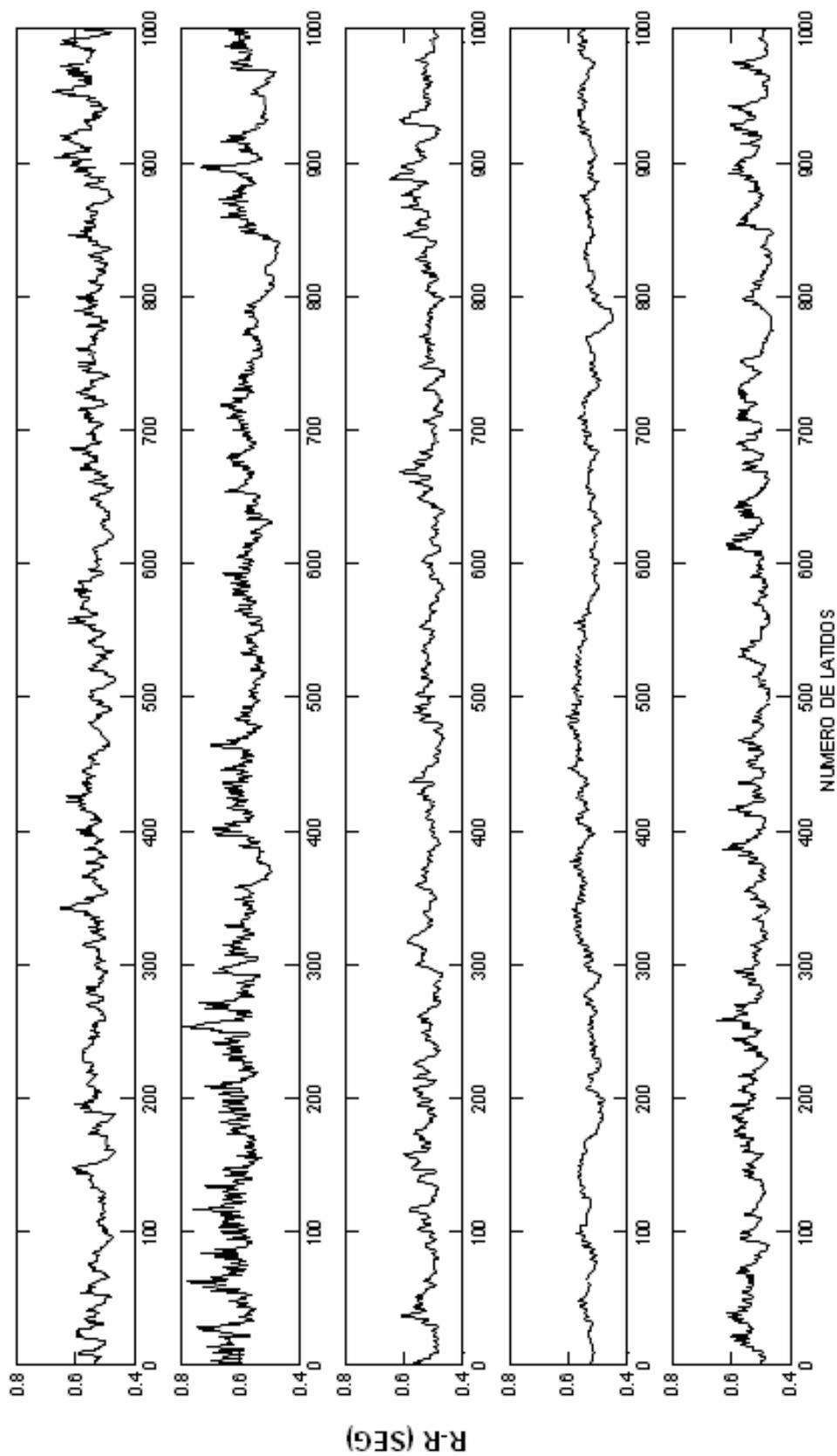
## FFC GRUPO CON HC



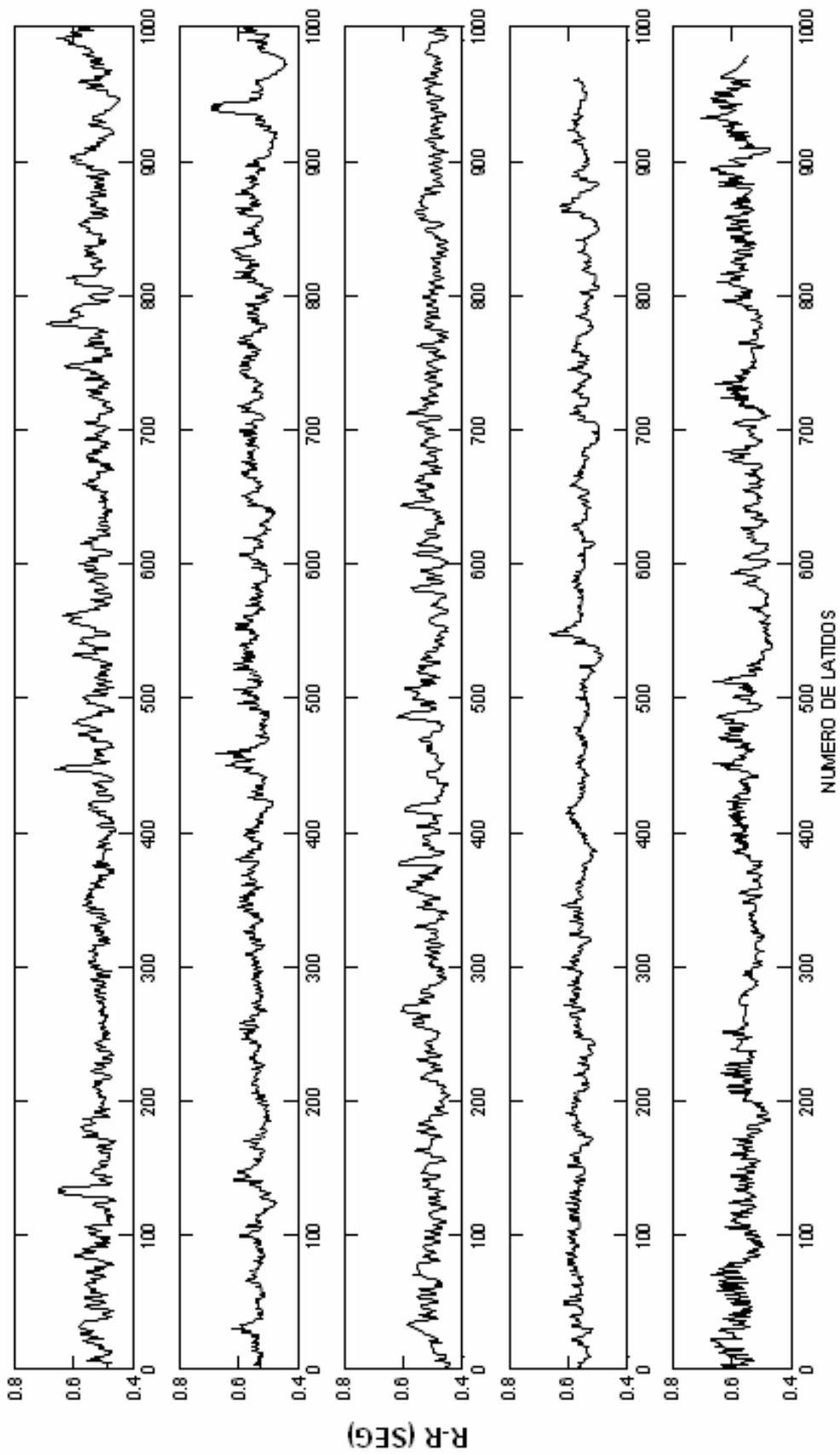
## FFC GRUPO CON HC



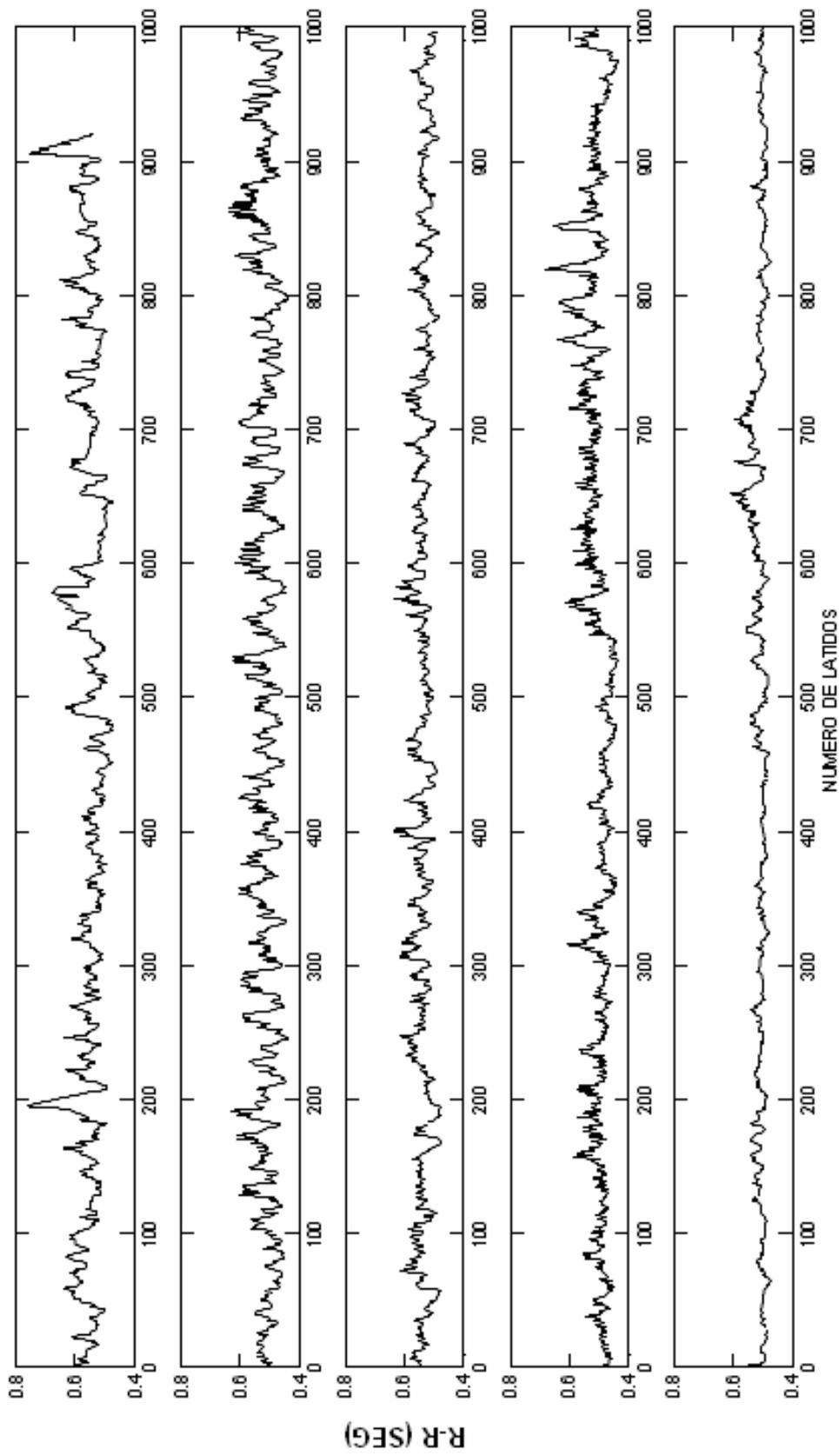
## FFC GRUPO CON HC



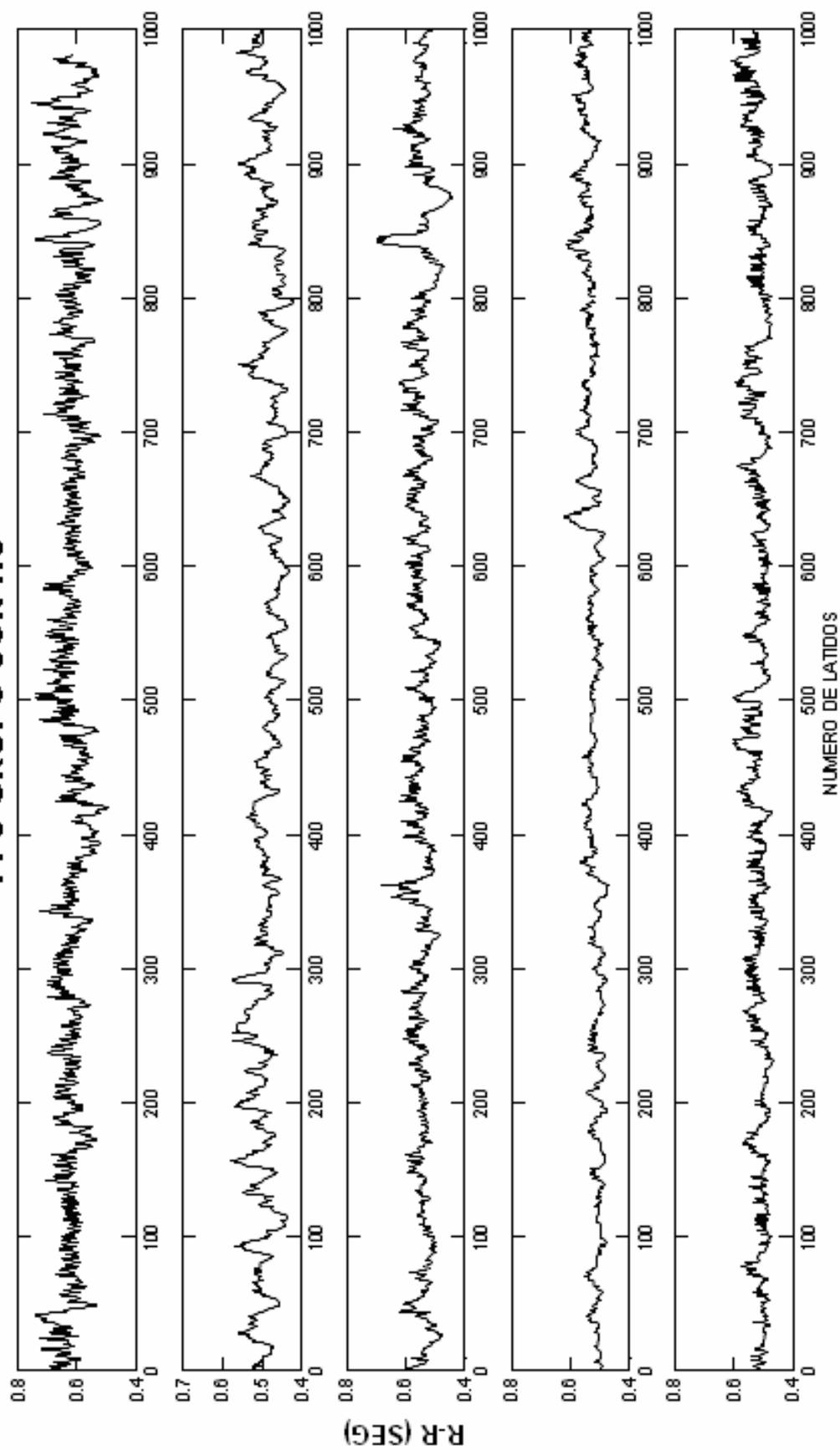
## FFC GRUPO CON HC



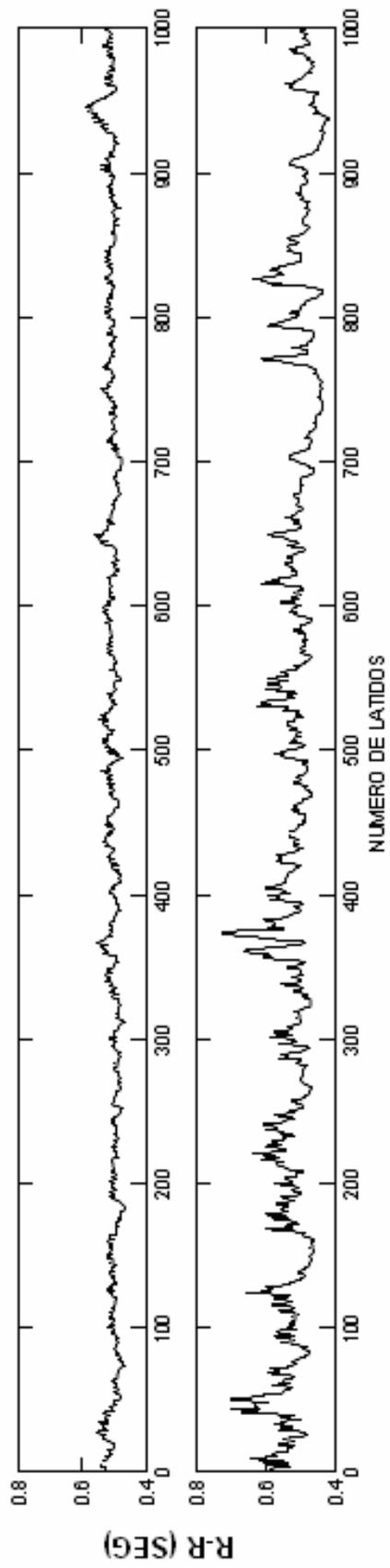
## FFC GRUPO CON HC



## FFC GRUPO CON HC



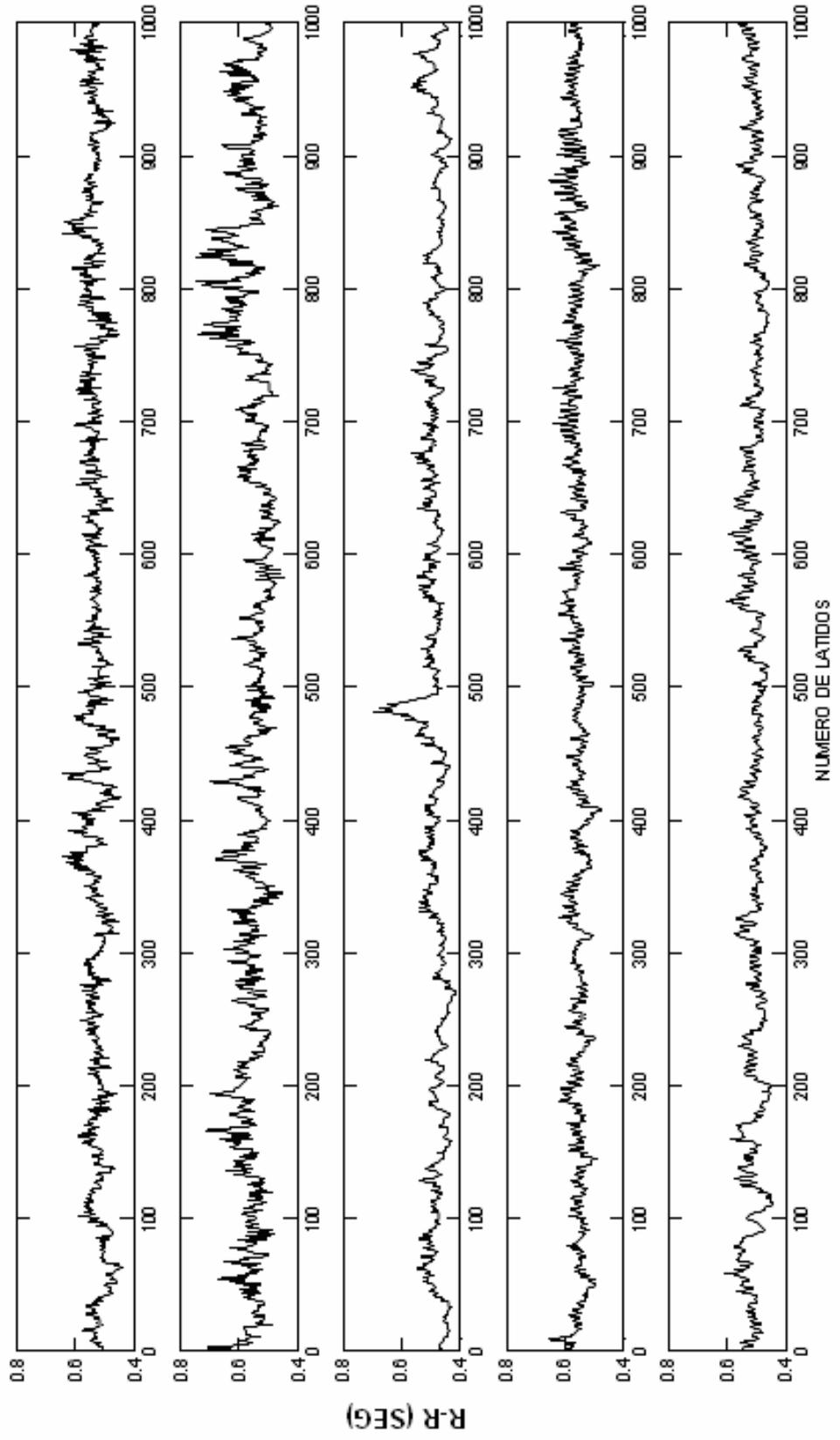
### FFC GRUPO CON HC



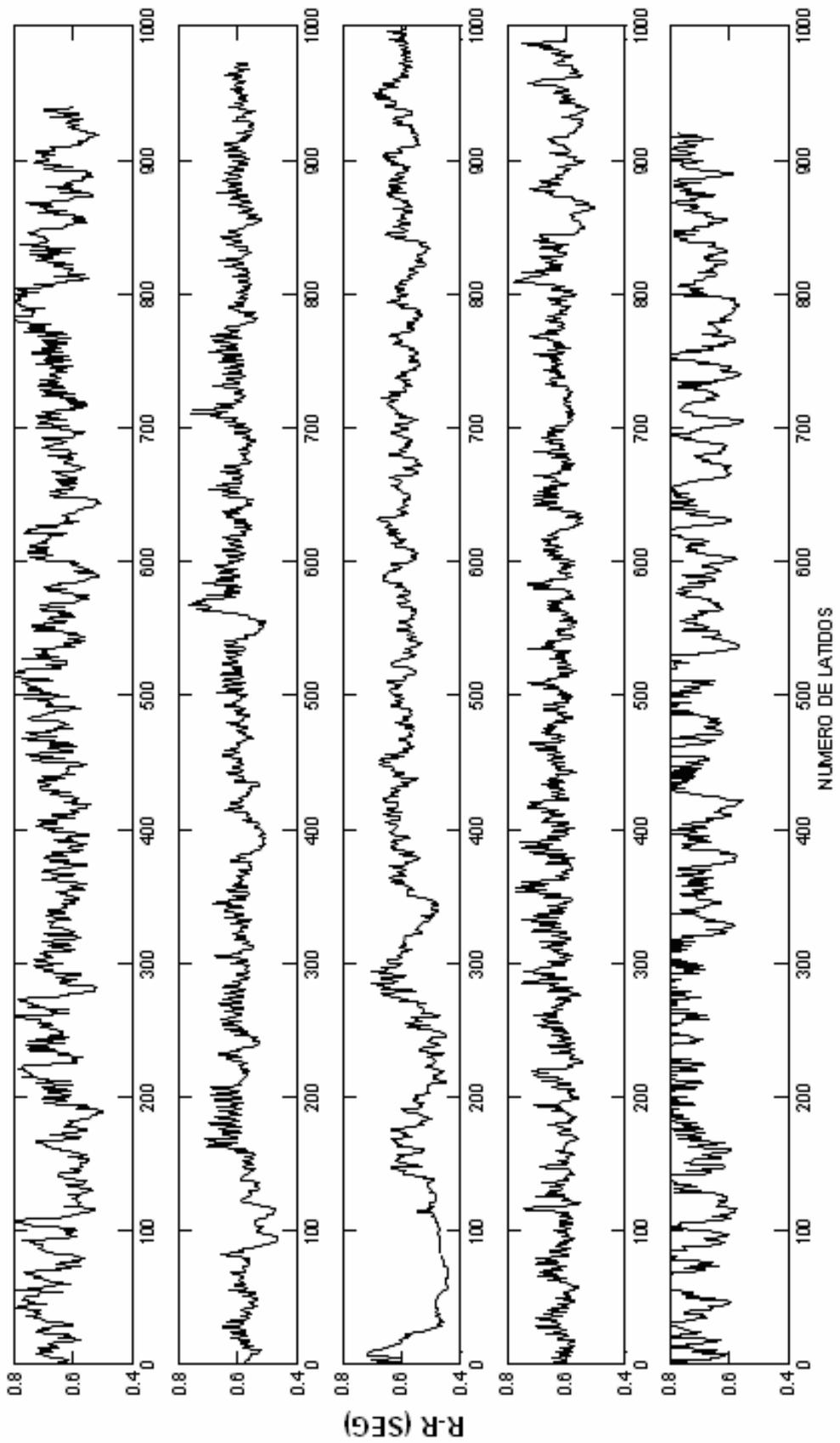
## ANEXO V.

### GRAFICAS DE LAS FFC DEL GRUPO SIN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

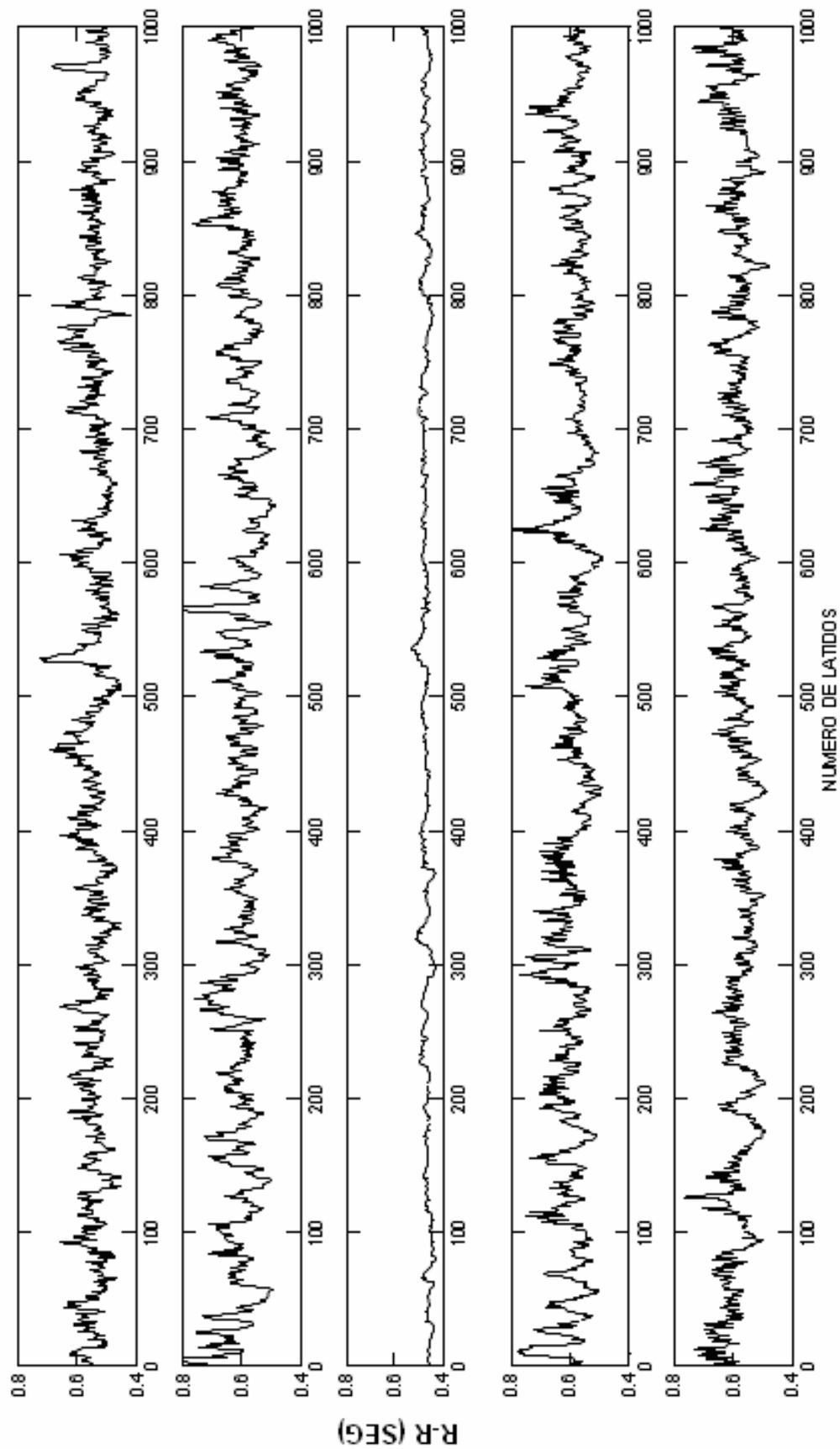
#### FFC GRUPO SIN HC



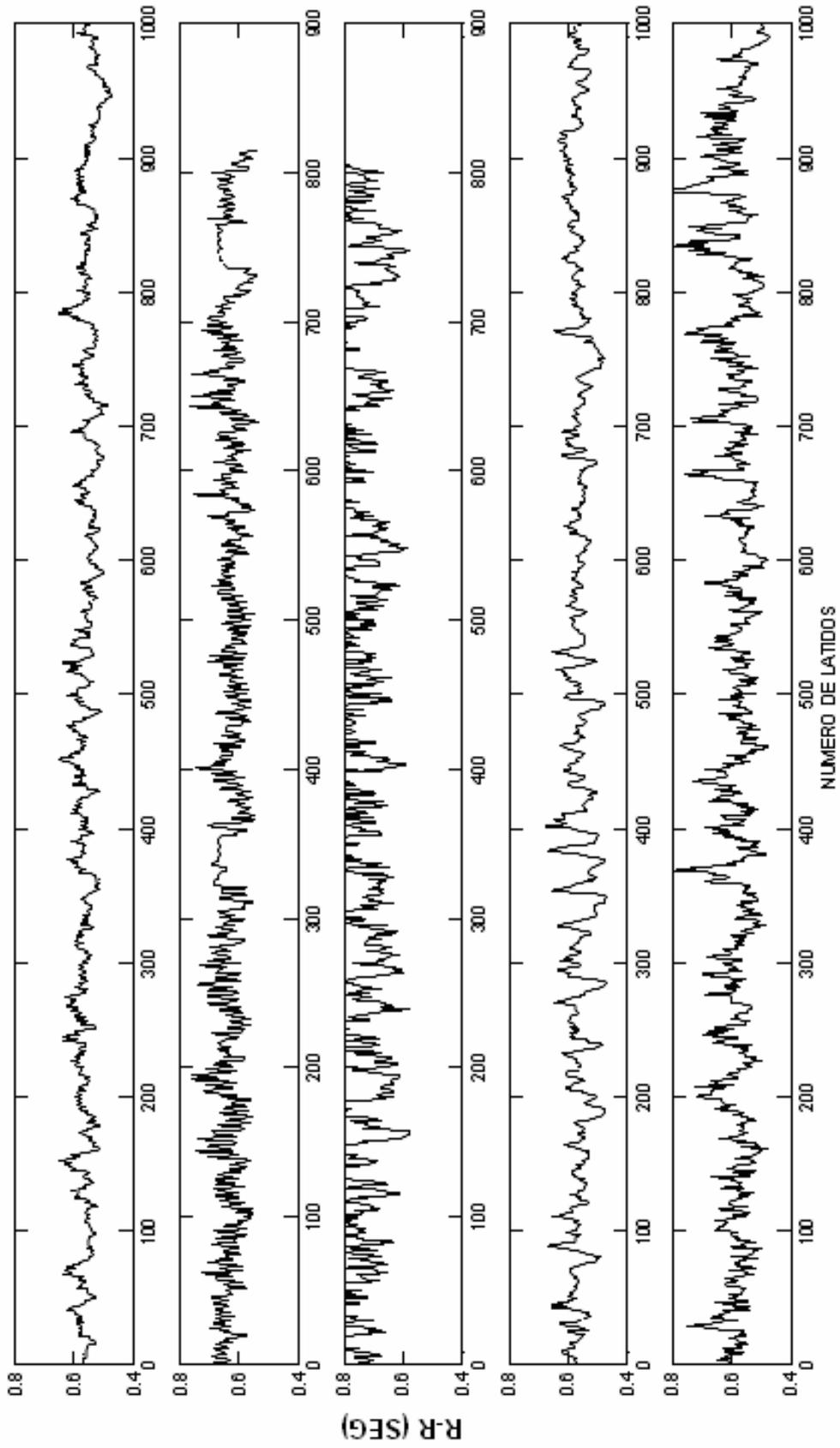
### FFC GRUPO SIN HC



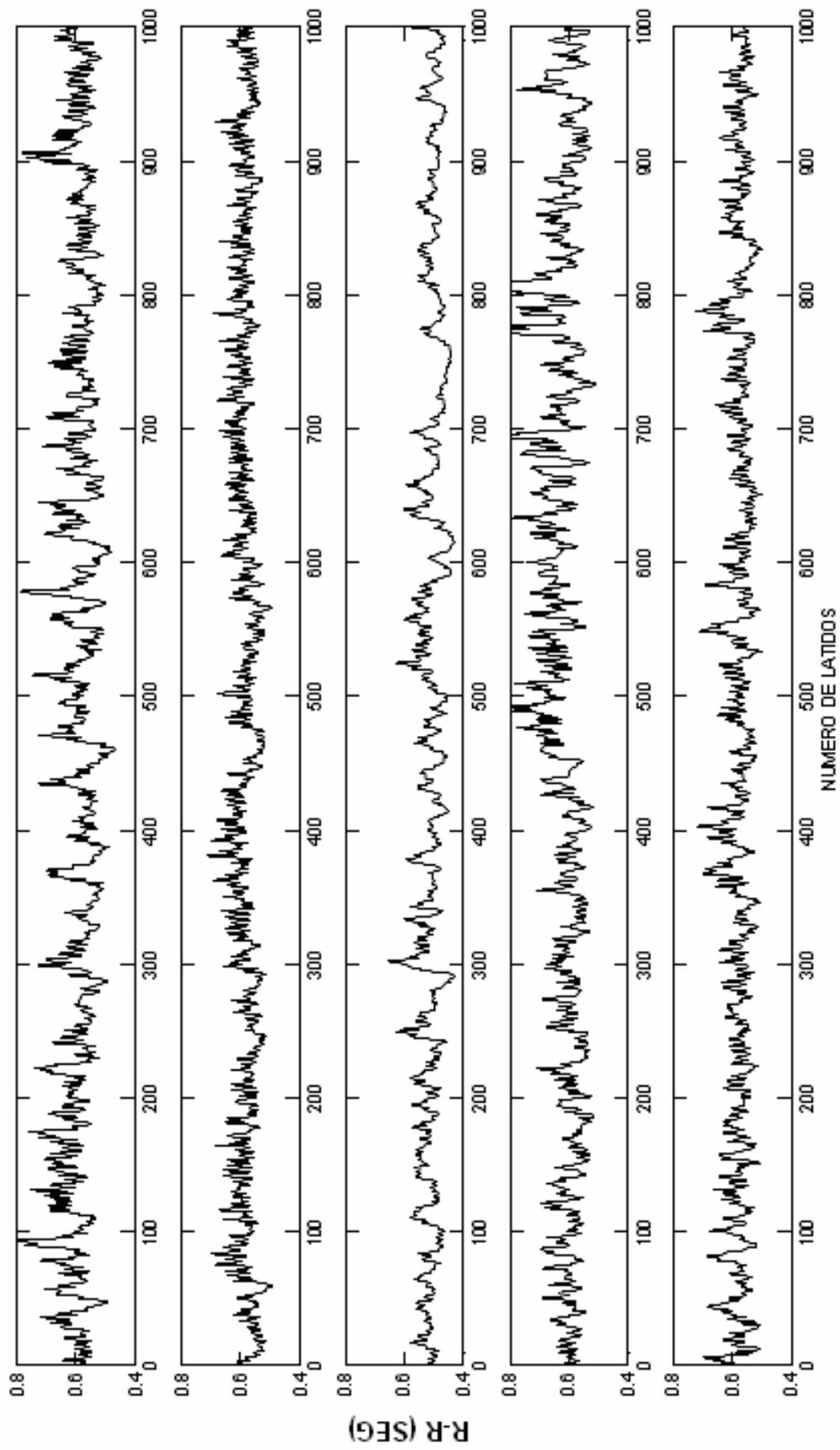
# FFC GRUPO SIN HC



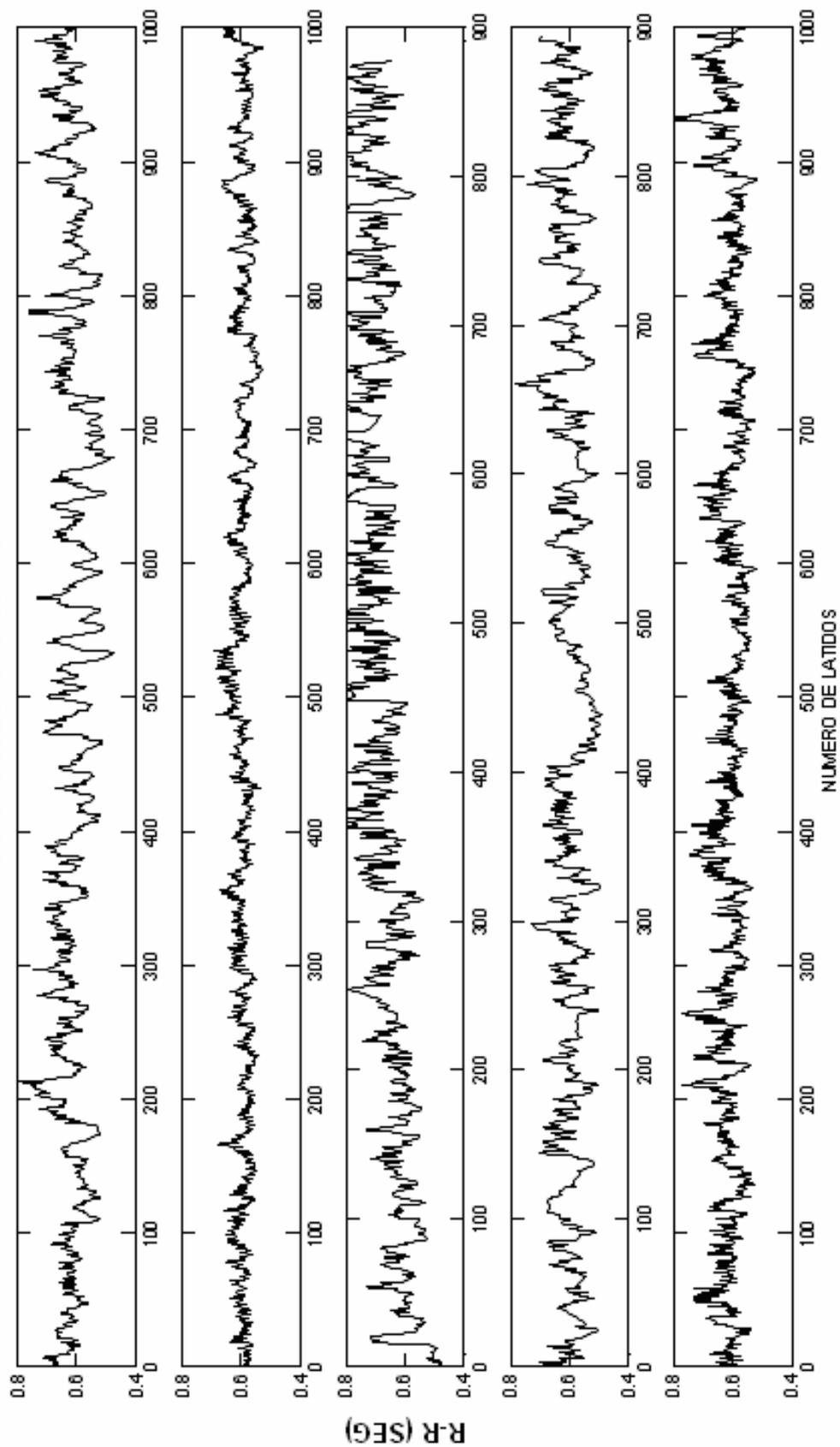
# FFC GRUPO SIN HC



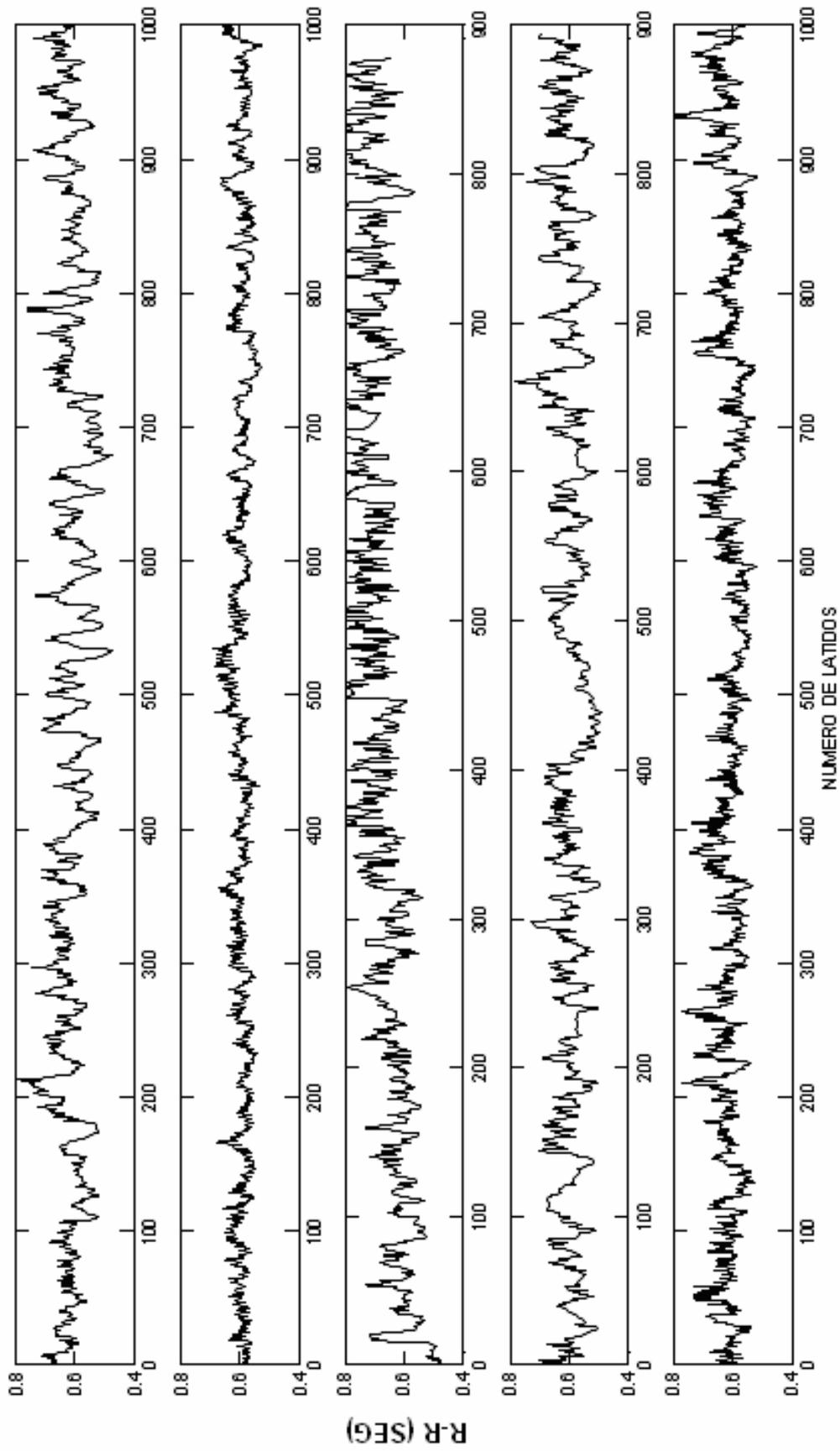
# FFC GRUPO SIN HC



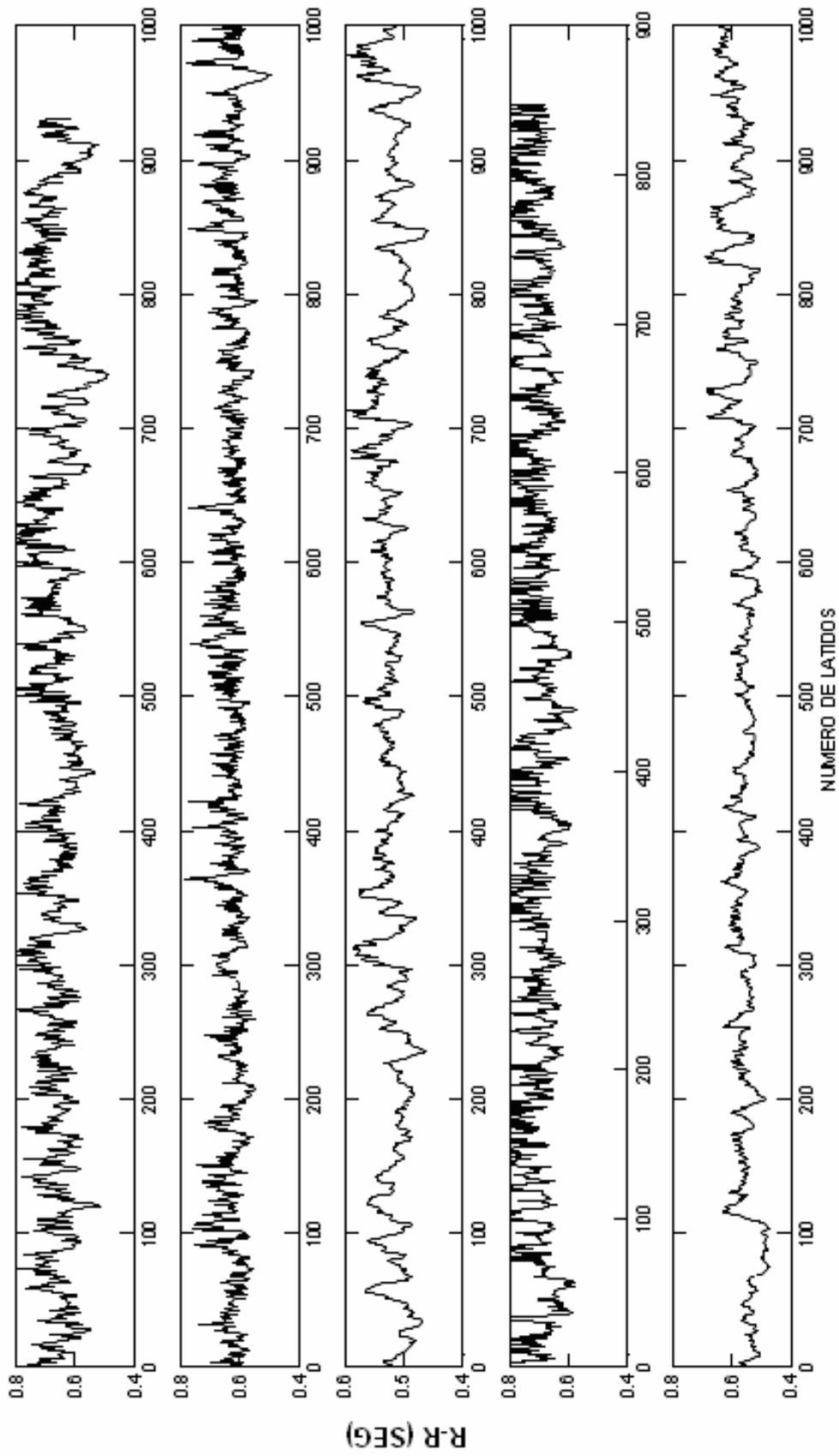
## FFC GRUPO SIN HC



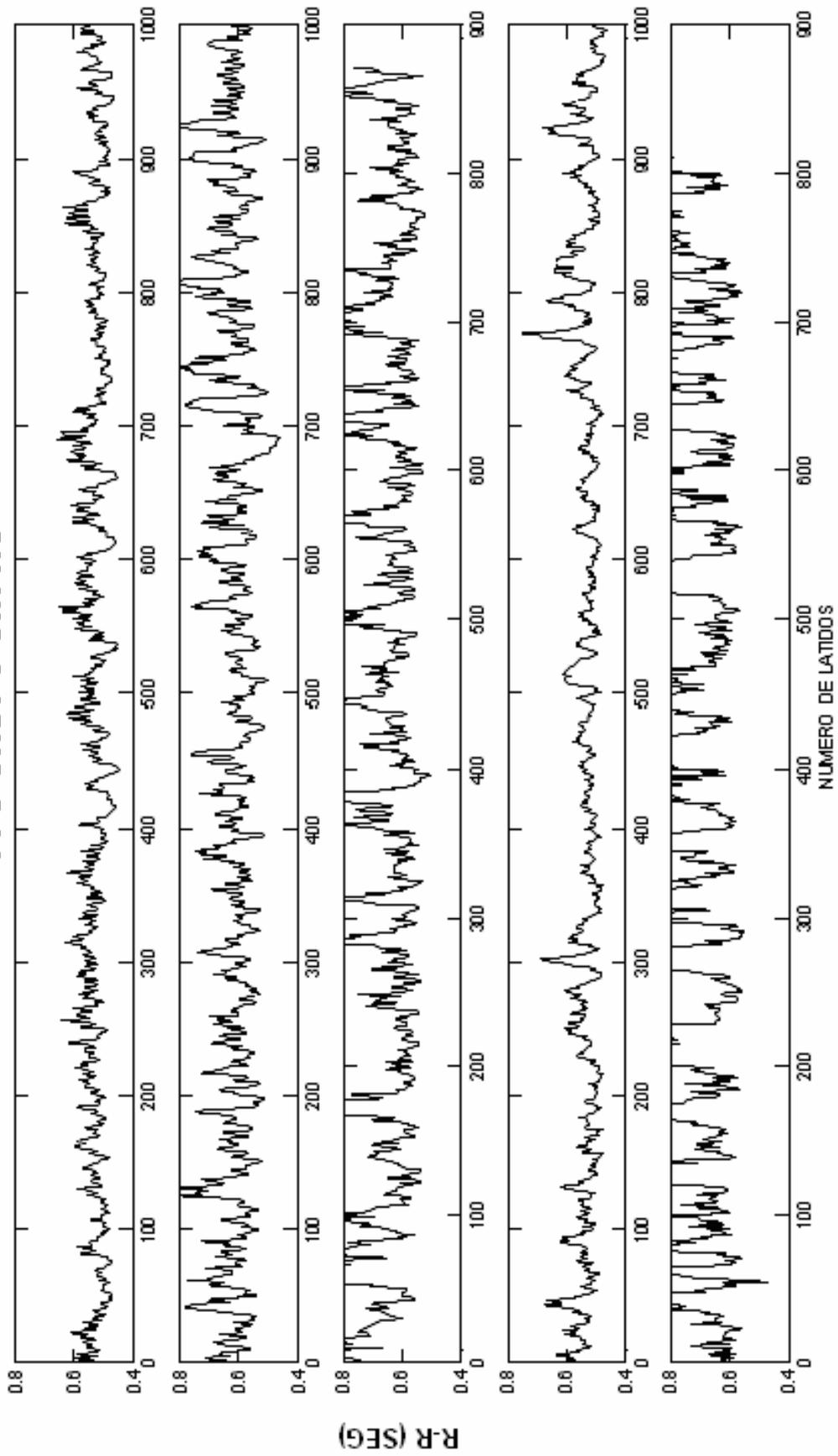
# FFC GRUPO SIN HC



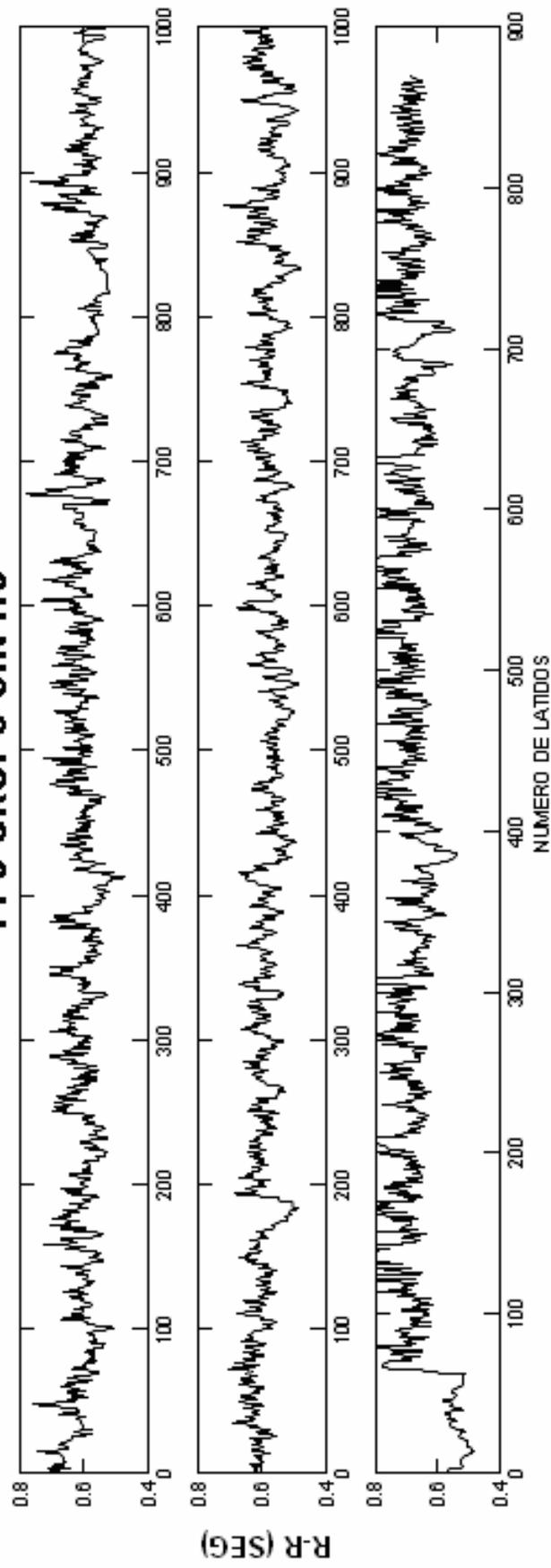
### FFC GRUPO SIN HC



# FFC GRUPO SIN HC



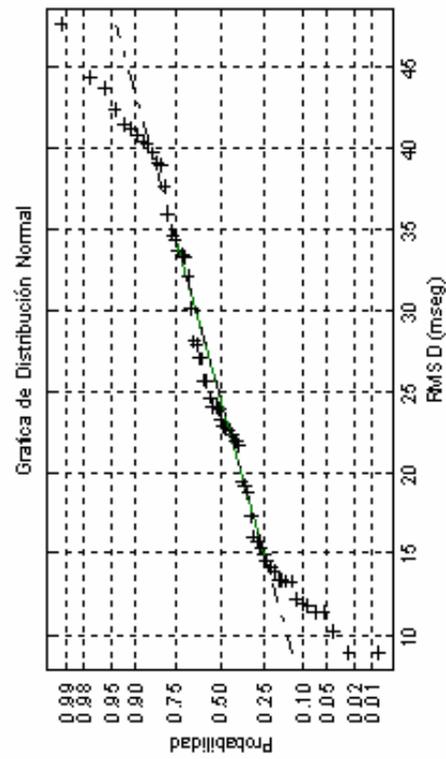
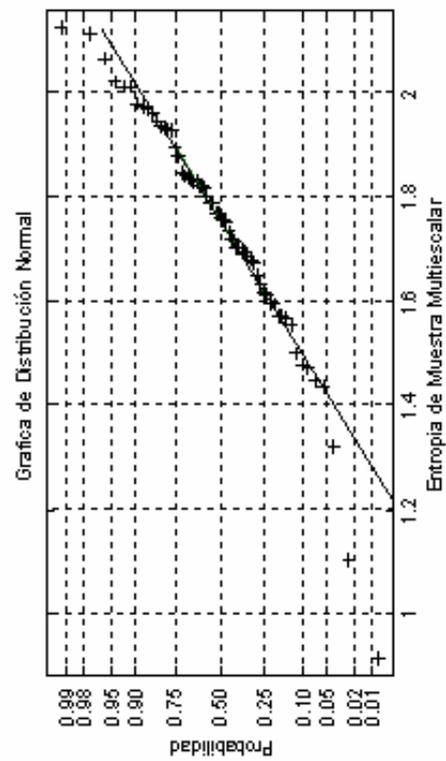
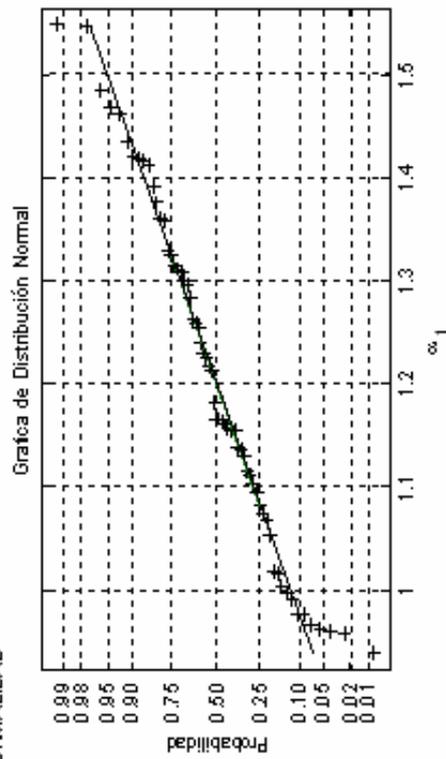
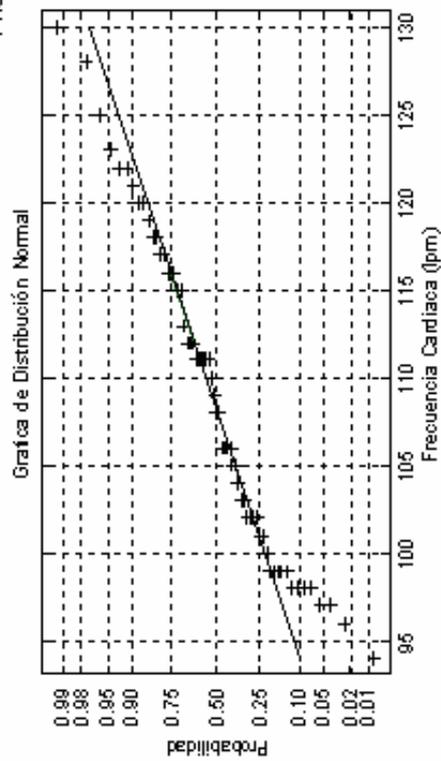
### FFC GRUPO SIN HC



## ANEXO VI

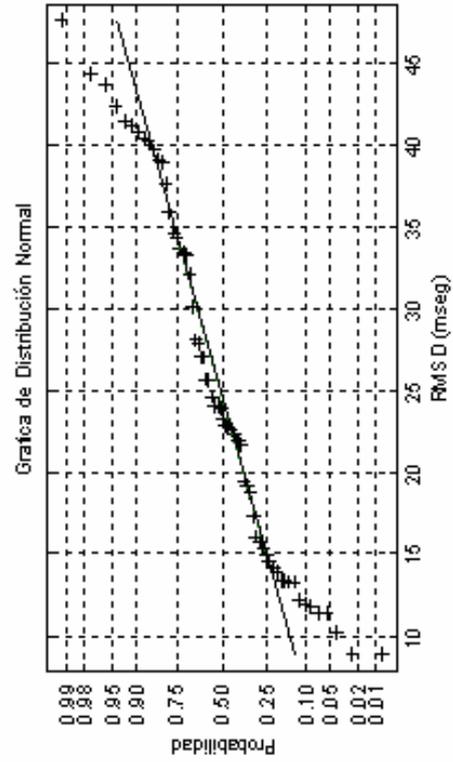
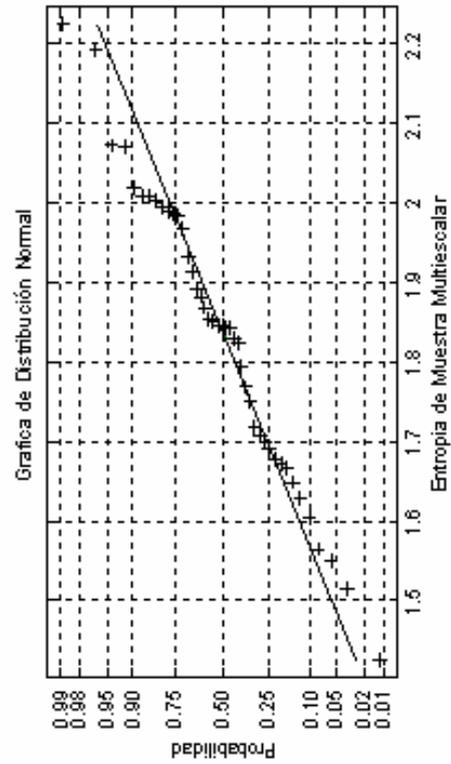
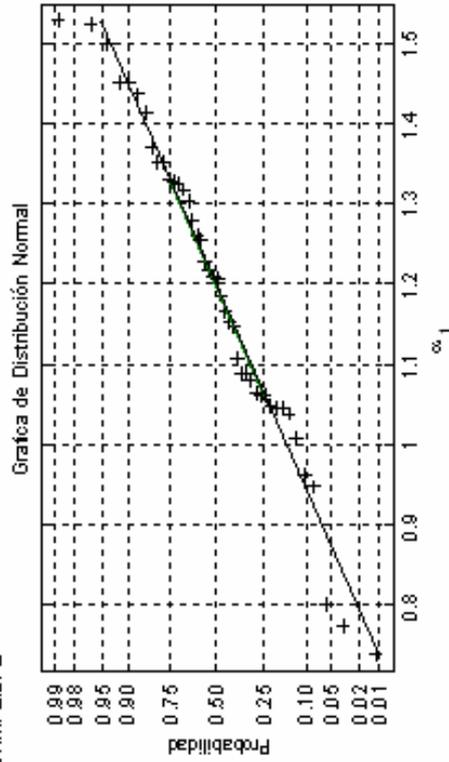
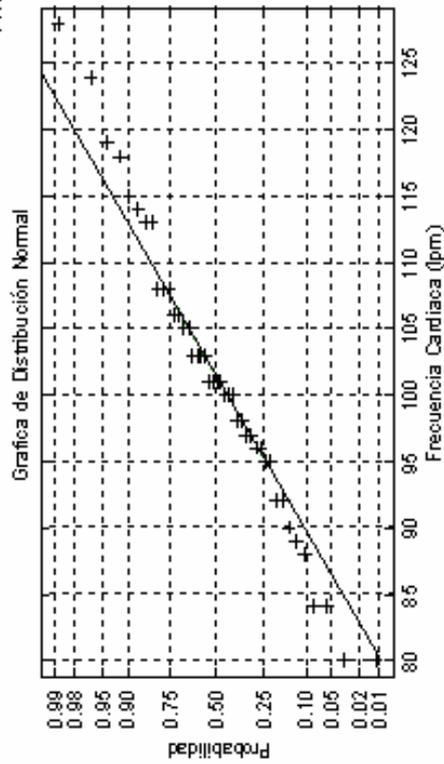
# PRUEBA DE NORMALIDAD DE PARÁMETROS EN EL GRUPO CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

PRUEBA DE NORMALIDAD



# PRUEBAS DE NORMALIDAD DE LOS PARÁMETROS EN EL GRUPO SIN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

PRUEBA DE NORMALIDAD



<b>PARÁMETROS INDIVIDUALES</b>	<b>PRUEBA DE NORMALIDAD KOLMOGOROV-SMIRNOV*</b>
FC EN GRUPO SIN HC	$p = 0.8596$
FC EN GRUPO CON HC	$p = 0.5081$
RMSSD EN GRUPO SIN HC	$p = 0.9314$
RMSSD EN GRUPO CON HC	$p = 0.4925$
$\alpha_1$ EN GRUPO SIN HC	$p = 0.9557$
$\alpha_1$ EN GRUPO CON HC	$p = 0.5944$
EM EN GRUPO SIN HC	$p = 0.9291$
EM EN GRUPO CON HC	$p = 0.6770$

\* Nivel de significancia para  $p < 0.05$ .

<b>PARÁMETROS</b>	<b>PRUEBA DE NORMALIDAD KOLMOGOROV-SMIRNOV*</b>
FC subgrupo 1 con HC	$p = 0.9095$
FC subgrupo 2 con HC	$p = 0.5126$
RMSSD subgrupo 1 con HC	$p = 0.4488$
RMSSD subgrupo 2 con HC	$p = 0.4277$
$\alpha_1$ subgrupo 1 con HC	$p = 0.7976$
$\alpha_1$ subgrupo 2 con HC	$p = 0.5653$
EM subgrupo 1 con HC	$p = 0.1638$
EM subgrupo 2 con HC	$p = 0.2725$

Pruebas de Normalidad de Kolmogorov-Smirnov. \* Nivel de significancia para  $p < 0.05$ .



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00053

Matrícula: 205384011

RELACION ENTRE COMPLEJIDAD DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO

En México, D.F., se presentaron a las 13:00 horas del día 9 del mes de diciembre del año 2010 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA  
M. EN C. IVAN ROLANDO RIVERA GONZALEZ  
M. EN I.B. MERCEDES JATZIRI GAITAN GONZALEZ

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

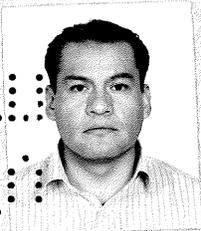
MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: JOSE ENRIQUE PEREZ AQUINO

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*

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



*J. Enrique*

JOSE ENRIQUE PEREZ AQUINO  
ALUMNO

REVISÓ

*[Signature]*

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI  
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

*[Signature]*

DR. JOSE ANTONIO DE LOS REYES  
HEREDIA

PRESIDENTE

*[Signature]*

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA  
ARJONILLA

VOCAL

*[Signature]*

M. EN C. IVAN ROLANDO RIVERA  
GONZALEZ

SECRETARIA

*[Signature]*

M. EN I.B. MERCEDES JATZIRI GAITAN  
GONZALEZ