



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Evaluación de las interacciones cardio-
respiratorias fetales en la restricción
del crecimiento intrauterino

Tesis que presenta
Ronald Arias Ortega

Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Asesores:

Dr. Ramón González Camarena
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Comité evaluador:

Presidente: Dra. Claudia Lerma González
Secretario: Dr. Ramón González Camarena
Vocal: Dra. Guadalupe Dorantes Méndez
Vocal: Dra. Mónica Cruz Lemini
Vocal: Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza

27 de octubre de 2017
Ciudad de México

Dedicatoria

...a Idara, mi motor.

...a Patricia, mi corazón.

Agradecimientos

Agradezco especialmente a mis madres Alicia Ortega y Patricia Vázquez ya que con su ejemplo, esfuerzo y apoyo han forjado las bases de nuestra familia, el sustento de todo lo importante.

A mis familias Arias, Ortega, Vázquez y a mis amigos, mis hermanos por elección, gracias por estar ahí y por su apoyo incondicional.

A mis asesores Dr. Ramón González Camarena y Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla por su guía, consejos, y por compartirme su experiencia y amistad a lo largo de estos años.

A la Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González por su amistad y toda la colaboración brindada en cada uno de los proyectos que emprendimos desde mi ingreso en la universidad.

A los sinodales Dra. Claudia Lerma, Dra. Guadalupe Dorantes, Dra. Mónica Cruz, Dra. Rocio Ortiz, por el tiempo dedicado a la revisión del documento y sus valiosos aportes.

A todos los profesores y alumnos de la UAM involucrados directa e indirectamente en la realización de este trabajo.

A todo el personal médico del INPER y CimiGen que nos brindó su apoyo.

Al Laboratorio de Investigación en Fisiología Humana LIFH
Departamento de ciencias de la salud
División de Ciencias Biológicas y de la Salud CBS
UAM Iztapalapa

Al Posgrado en Ingeniería Biomédica
División de ciencias Básicas e Ingeniería CBI
UAM Iztapalapa

Al Programa Nacional de Posgrados de Calidad CONACYT
CVU/Becario: 243659/255679
Beca No.: 315127

Índice general

1. Resumen	1
2. Introducción	4
3. Antecedentes	6
3.1. Restricción del crecimiento fetal	6
3.1.1. Epidemiología	7
3.1.2. Diagnóstico y manejo	8
3.1.3. Consecuencias de la RCF en el neurodesarrollo	10
3.2. Interacciones Cardio-Respiratorias (ICR)	11
3.2.1. Interacciones mecánicas	12
3.2.2. Interacciones nerviosas	14
3.3. Modelos de estudio de las ICR	15
3.3.1. Modelos fenomenológicos	16
4. Arritmia sinusal respiratoria en fetos con restricción del crecimiento	20
4.1. Introducción	21
4.2. Métodos	23
4.2.1. Sujetos	23
4.2.2. Conjunto de datos	26
4.2.3. Preprocesamiento	27
4.2.4. Procesamiento	28
4.2.5. Análisis estadístico	29
4.3. Resultados	30
4.4. Discusión	35
4.5. Conclusión	40
4.6. Limitaciones	41
5. Evaluación del acoplamiento cardio-ventilatorio en fetos con restricción del crecimiento	43
5.1. Introducción	44
5.2. Métodos	46
5.2.1. Sujetos	46
5.2.2. Conjunto de datos	47

Índice general	IV
5.2.3. Preprocesamiento	48
5.2.4. Procesamiento	50
5.2.5. Análisis estadístico	53
5.3. Resultados	54
5.4. Discusión	58
5.5. Conclusión	60
6. Conclusiones	61
6.1. Perspectivas	63
A. Artículo	66
Bibliografía	74
Lista de abreviaturas	91

Índice de figuras

4.1. Casos representativos de arritmia sinusal respiratoria fetal y de la respuesta vagal durante los movimientos respiratorios y la acinesia respiratoria fetal	32
4.2. Valores individuales de parámetros evaluados durante la acinesia respiratoria fetal y los movimientos respiratorios fetales	33
5.1. Distribución de marcadores temporales de las ondas R del ECG fetal y de los inicios inspiratorios durante un movimiento respiratorio determinado de forma visual a través de un análisis realizado fotograma a fotograma	50
5.2. Ejemplos de sincrogramas generados de un caso control para 1, 2 y 3 ciclos respiratorios	52
5.3. Casos representativos de sincrogramas donde se muestra la detección de acoplamiento cardioventilatorio	55
5.4. Porcentaje de acoplamiento cardioventilatorio expresado en función de la media y el intervalo de confianza para cada fase	56

Índice de tablas

4.1.	Características generales de los grupos de estudio para ASR, Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Control	26
4.2.	Características generales(media \pm DE) de los recién nacidos del grupo de Restricción del Crecimiento Fetal con índices hemodinámicos normales (RCF) y del grupo Control	31
4.3.	Intervalo RR medio (<i>RRm</i>) y parámetros relacionados con la arritmia sinusal respiratoria evaluados en presencia y ausencia de los movimientos respiratorios fetales para los grupos de Restricción del crecimiento fetal y control	34
5.1.	Características generales de los grupos de estudio de ACV, Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Control	48
5.2.	Características generales(media \pm DE) de los recién nacidos del grupo de Restricción del Crecimiento Fetal con índices hemodinámicos normales (RCF) y del grupo Control	54
5.3.	Proporción de acoplamiento para los grupos con y sin variabilidad, y para fases formadas por diferentes ciclos respiratorios	57
5.4.	Proporción de acoplamiento para grupos con diferentes niveles de variabilidad y para fases con diferentes ciclos inspiratorios	58

CAPÍTULO 1

Resumen

La restricción del crecimiento fetal (RCF) o intrauterina es una complicación del embarazo descrita como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento debido a un compromiso patológico [1]. La RCF ha sido asociada con deficiencias en el neurodesarrollo sensorial y motor, así como con nacimientos pre-término y muerte perinatal [2, 3], y dependiendo del tipo de definición que se utilice se estima que afecta del 3 al 9 % de todos los embarazos en países desarrollados [4, 5, 6], cerca del 10 % en América Latina [7] y hasta el 13.5 % en México [8]. Aún cuando la RCF esté en un estadio o fase donde no existen indicios de alteración hemodinámica, ésta puede generar evoluciones perinatales desfavorables que están relacionadas con un desarrollo anormal del cerebro fetal [9, 10], y esta circunstancia resalta la importancia de explorar las respuestas fisiológicas fetales que se manifiestan en dicha fase.

Si bien se ha documentado que en los adultos existe una tendencia a la sincronización entre los ritmos cardiaco y respiratorio, manifestada a través de fenómenos de interacción cardiorespiratoria (ICR) bidireccional, como la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) y el Acoplamiento Cardioventilatorio (ACV), en el feto este tipo de interacciones también se presentan e implican una maduración favorable en el neurodesarrollo y en los mecanismos de control asociados. Dadas estas premisas, la ASR se ha explorado en fetos de bajo riesgo y en aquellos con RCF severa. Sin embargo, ésta no se ha estudiado de manera específica en las diferentes fases de RCF, sin y con alteraciones hemodinámicas y, el caso del ACV, no ha sido explorado hasta el momento en el escenario fetal, tampoco su relevancia funcional y clínica.

Este trabajo cubre áreas de estudio inexploradas previamente en la RCF, como la evaluación de la regulación autonómica en fetos durante la fase sin alteraciones hemodinámicas, y la adaptación de metodologías de estudio para poder evaluar las ICR en el caso fetal, con las consecuentes ventajas que presenta analizarlas en un escenario que permite alternar la presencia del ritmo respiratorio sin afectar de manera aguda o súbita los niveles de gases en sangre.

Objetivo: Analizar, desde un punto de vista ingenieril, la dinámica de las interacciones cardiorespiratorias en fetos sanos con crecimiento adecuado para su edad gestacional, y en aquellos que presentan restricción del crecimiento severa, pero con índices de pulsatilidad de flujo sanguíneo Doppler normales.

Sujetos: Para estudiar la ASR se seleccionó un grupo RCF (Restricción del Crecimiento Fetal, $n = 10$) con peso fetal estimado por debajo del percentil 3, con edad gestacional entre 32 y 36 semanas y con índices de pulsatilidad arterial normales (umbilical, uterinas, cerebral media, ducto venoso e istmo aórtico); y un grupo Control ($n=10$), pareados por edad gestacional y con peso fetal estimado adecuado, confirmado al nacimiento. Para el estudio del ACV los criterios de inclusión permitieron la selección de un subconjunto de 8 sujetos del grupo RCF y de igual número del grupo Control. También se incluyó un conjunto de datos simulados para las series de tiempo de interés con el fin de evaluar el efecto de la aleatoriedad en el nivel de acoplamiento.

Métodos: Se obtuvieron imágenes de ultrasonido en modo B para visualizar los periodos de movimientos respiratorios (MRF) y de acinesia respiratoria fetales (ARF). Simultáneamente se adquirieron series de tiempo de intervalos RR a partir del ECG materno abdominal. Dada la alternancia de periodos MRF y ARF, la duración de estos, y para hacer equiparables las comparaciones, los parámetros relacionados con la ASR se evaluaron durante episodios de 30 segundos de duración de MRF y de ARF. Se consideró la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas de intervalos RR (RMSSD) como un parámetro relacionado con la ASR, en conjunto con la amplitud instantánea del componente de alta frecuencia (AMPHF) y su frecuencia instantánea asociada (IFHF), obtenidas a través de la descomposición de modo empírico (EMD).

En el caso del ACV la evaluación se realizó durante el periodo de MRF utilizando dos vectores de tiempo, uno con la ubicación temporal de los inicios inspiratorios y el segundo con las ubicaciones temporales de la onda R del ECG fetal. Para cuantificar el ACV se construyeron sincrogramas calculando las distancias temporales entre los inicios inspiratorios y las ondas R sucesivas, y se determinó el porcentaje de acoplamiento como la razón entre el número de ondas R acopladas (intervalo de tiempo constante respecto a un inicio inspiratorio) y el número de ondas R totales en un sincrograma. En el caso de los datos simulados se consideraron 4 grupos de 100 simulaciones en intervalos de 30s con ciclos respiratorios y cardiacos en el rango de los datos reales, y cada grupo se diferenció en el nivel de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Resultados: Los grupos de RCF y Control presentaron fluctuaciones relacionadas con la ASR durante los estados de movimientos y acinesia respiratoria. De igual forma, durante los MRF ambos grupos mostraron valores significativamente mayores ($p < 0,001$) durante los MRF en el periodo cardiaco, RMSSD y AMPHF. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en la IFHF durante los dos estados de actividad respiratoria.

Al analizar el porcentaje de acoplamiento obtenido para los grupos de RCF y Control en las diferentes combinaciones de ciclos respiratorios posibles, se encontró que no se puede establecer una relación entre el nivel de acoplamiento y un grupo de estudio determinado. Sin embargo, los datos simulados sí permitieron confirmar que el nivel de acoplamiento está directamente relacionado con la presencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Conclusiones: Los fetos con restricción al crecimiento pero sin evidencias de alteración hemodinámica preservan la regulación autonómica cardiovascular, y ésta se caracteriza por valores más altos de ASR y del periodo cardiaco durante la presencia de los MRF. Esta respuesta fisiológica refleja una estrategia compensatoria que podría contribuir a preservar la conocida redistribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales.

Por primera vez, se encontraron indicios de acoplamiento cardioventilatorio en fetos entre semanas de gestación 32 a 36, y el nivel o grado de este acoplamiento fue similar en los grupos de Control, sanos, y con restricción del crecimiento sin alteraciones hemodinámicas. Adicionalmente, las señales sintéticas presentaron un comportamiento similar a las reales y permitieron determinar que la prevalencia de ACV aumenta en relación directa con la variabilidad del periodo cardiaco.

Esto sugiere que ambos tipos de interacción, la ASR y el ACV, presentes en fetos con restricción pero sin alteraciones hemodinámicas, reflejan una capacidad aún conservada del feto para realizar ajustes autonómicos que le permiten controlar su homeostasis y atenuar las limitaciones en la función placentaria o efectos adversos por el proceso inflamatorio asociado. A manera de detectar la posible pérdida de dicha capacidad, resultaría conveniente dar seguimiento a las interacciones cardiorespiratorias en fetos con restricción quienes empiezan o ya tienen evidencias de alteraciones hemodinámicas y, consecuentemente, fallas en la capacidad de regulación autonómica cardiorespiratoria.

CAPÍTULO 2

Introducción

El trabajo de investigación que se presenta a continuación inicia con el capítulo de **antecedentes**, abordando el estado del arte de la **restricción del crecimiento fetal (RCF)** (sección 3.1), con el objetivo de sentar de manera preliminar la justificación misma del estudio, teniendo en cuenta la problemática **epidemiológica** que representa. Inmediatamente se exponen algunos conceptos actuales relacionados con el **diagnóstico y manejo** de la patología que son relevantes para entender sus diferentes fases, para finalizar esta primera sección, estableciendo las consecuencias y complicaciones que puede desencadenar la **RCF en el neurodesarrollo** a nivel conductual y estructural, que son el tipo de evaluaciones en la que se han centrado la mayoría de los estudios. En esta sección del trabajo se propone que desde el punto de vista funcional se podría inferir el grado de madurez neurosensorial y neuromotora con base en la evaluación de la sincronización de los centros nerviosos de los ritmos respiratorio y cardiaco, o en otras palabras, a través de la evaluación de las **Interacciones Cardio Respiratorias (ICR)**, que justamente es la siguiente sección que se desarrolla. En la sección de ICR se analizan todas las relaciones que se presentan entre los pulmones y el corazón desde la perspectiva de interacciones mecánicas y nerviosas, especificando los efectos que se generan como respuesta a dichas interacciones en la respiración y en el sistema cardiovascular (sección 3.2). En particular, se da énfasis a los estudios actuales sobre ASR en fetos sin y con restricción del crecimiento. Finalmente, el capítulo cierra con una revisión de los diferentes **modelos de estudios de las ICR**, haciendo énfasis en los modelos fenomenológicos que son los que corresponden al analizar la ASR y el ACV (sección 3.3).

En resumen el capítulo de antecedentes ilustra la problemática de la RCF desde el punto de vista epidemiológico y de las consecuencias en el neurodesarrollo a corto y mediano plazo, y luego presenta la evaluación de las ICR como una herramienta que refleja el grado de neurodesarrollo, seguido de las posibles estrategias metodológicas para abordar el análisis de las mismas. En este punto, el trabajo de investigación se subdivide en dos capítulos independientes donde se describe la evaluación de dos tipos de ICR desde el punto de vista fenomenológico en fetos con RCF pero sin alteraciones hemodinámicas.

El capítulo 4 evalúa específicamente la **Arritmia Sinusal Respiratoria** en fetos con RCF e índices Doppler normales, con el propósito de analizar la regulación autonómica cardíaca en esta manifestación particular de la RCF. En la sección de metodología (sección 4.2.1) se describen los criterios seleccionados para identificar de manera correcta el grupo con RCF sin alteraciones hemodinámicas y un grupo control, así como la validación de las técnicas utilizadas para el registro y procesamiento de los datos. En la sección de resultados del capítulo (4.3) se comparan los parámetros relacionados con la ASR que fueron evaluados en los dos grupos, para posteriormente discutir tres posibles escenarios que pueden explicar el comportamiento observado en los resultados.

En el capítulo 5 se realiza la evaluación del **acoplamiento cardioventilatorio**, y específicamente se buscó evidencia de la presencia de este fenómeno fisiológico en fetos con RCF y fetos normales, ya que este tipo de interacción parece no haber sido reportada en ningún escenario fetal. Los sujetos seleccionados en este capítulo son un subconjunto de los grupos seleccionados para la evaluación de la ASR, en cumplimiento con criterios de inclusión adicionales del estudio, y se complementaron con señales simuladas para robustecer el análisis realizado (sección 5.2.1). Se escogió como herramienta de análisis el sincrograma, ya que es una herramienta que, con pocos datos de ciclos respiratorios, permite determinar si existen secuencias en sincronía a través de una representación de las fases de las señales de interés (sección 5.2.3). En este apartado también se plantea una estrategia a través de señales simuladas para evaluar la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el acoplamiento. Entre los principales hallazgos de este capítulo están la evidencia encontrada de acoplamiento cardioventilatorio tanto en fetos sanos como en aquellos con RCF, y la relación encontrada entre la prevalencia del ACV y el nivel de variabilidad (sección 5.4).

En el capítulo de **conclusiones** (sección 6) se analiza la estrategia escogida para la evaluación del neurodesarrollo a través de las ICR, el posible papel fisiológico de dichas interacciones, y cuáles fueron los aportes metodológicos que permitieron la evaluación de la ASR y el ACV en un escenario complejo como el fetal. Finalmente en este capítulo también se analizan las limitaciones y los interrogantes que se generaron durante el desarrollo de este trabajo de investigación, y se ofrecen una serie de alternativas que permitirían ampliar y corroborar los principales hallazgos de los estudios.

CAPÍTULO 3

Antecedentes

Secciones

3.1. Restricción del crecimiento fetal	6
3.1.1. Epidemiología	7
3.1.2. Diagnóstico y manejo	8
3.1.3. Consecuencias de la RCF en el neurodesarrollo	10
3.2. Interacciones Cardio-Respiratorias (ICR)	11
3.2.1. Interacciones mecánicas	12
3.2.2. Interacciones nerviosas	14
3.3. Modelos de estudio de las ICR	15
3.3.1. Modelos fenomenológicos	16

3.1. Restricción del crecimiento fetal

La restricción del crecimiento fetal (RCF) se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento debido a un compromiso patológico [1], y ha sido asociada con deficiencias en el neurodesarrollo sensorial y motor, así como con deficiencias cognitivas, alteración del aprendizaje, parálisis cerebral nacimientos pretérmino y muerte perinatal [2, 3].

La RCF puede ser de inicio temprano o tardío, reflejando la heterogeneidad de las causas subyacentes y de las características clínicas. La RCF de inicio temprano habitualmente se diagnostica en el segundo trimestre, y está relacionada con disfunción placentaria severa e hipoxia crónica fetal; tiende a presentarse con preeclampsia en el 50 % de los casos, y a generar los casos de RCF más severos [11, 12]. La RCF de inicio tardío es la más común, presentándose en un 70-80 % de los casos, y manifestándose de manera típica en el tercer trimestre del embarazo. En la RCF de inicio tardío el Doppler de la arteria umbilical puede ser

normal, reflejando disfunciones placentarias leves, pero haciéndose notorio el deterioro fetal a través del índice cerebro placentario [11, 12]. En ambos casos de RCF, la hipoxia fetal progresiva, producto de la disfunción placentaria induce una redistribución cardiovascular y, cuando esta última es severa o prolongada, puede generar un crecimiento asimétrico del feto y cambios en los flujos sanguíneos cerebrales (efecto *brain sparing*). Esta adaptación es considerada un mecanismo de protección del desarrollo cerebral en condiciones donde la disponibilidad de oxígeno es baja; sin embargo, no necesariamente implica que se presente un neurodesarrollo adecuado, cómo se ha documentado en estudios de infantes con RCF de inicio tardío [13, 14] y temprano [11].

Las causas de la RCF son múltiples, incorporando factores que podrían ser inherentes al feto (anormalidades cromosómicas o congénitas), a la madre (malnutrición, enfermedad cardiovascular, uso de drogas o tabaco) o de origen placentario [15]. Una función placentaria deficiente es el principal factor de la RCF, derivando en insuficiencia placentaria [1, 2], que a su vez genera hipoxemia fetal crónica y reduce la disponibilidad de nutrientes causando una tasa de crecimiento fetal baja. El feto con restricción del crecimiento responde a la hipoxia crónica a través de una tasa de crecimiento más lenta y redistribuyendo el gasto cardiaco a los órganos esenciales (cerebro, corazón y adrenales) [16, 17]. La redistribución del gasto cardiaco tiende a proteger el crecimiento del cerebro respecto a los demás órganos, resultando en un crecimiento fetal asimétrico [15]. Sin embargo, como se comentó previamente, la redistribución del gasto cardiaco no asegura el desarrollo normal del cerebro.

La RCF presenta una alta incidencia en los embarazos y las consecuencias neuropatológicas que implica afectan de manera directa al individuo que las padece así como a la sociedad en general, por lo que estos dos tópicos se constituyen en temas justificantes para el estudio de la RCF.

3.1.1. Epidemiología

La RCF constituye una problemática vigente en la obstetricia, incrementando la morbi-mortalidad fetal, y dependiendo del tipo de definición que se utilice, se estima que la RCF afecta del 3 al 9% de todos los embarazos en países desarrollados. Deplorablemente, en países subdesarrollados se ha reportado una incidencia seis veces mayor, estimando una afección de hasta 30 millones de casos por año [4, 5, 6]. El peso fetal estimado (PFE) por abajo del percentil 10 es el principal factor de riesgo para muerte fetal [18]. De igual forma, se ha reportado una asociación entre el peso al nacer por debajo del percentil 10 y el desarrollo en la vida adulta de enfermedades cardiovasculares [19], por lo que la RCF como patología

representa una carga tanto para el individuo afectado, así como para su familia y la sociedad [20].

3.1.2. Diagnóstico y manejo

Los fetos con RCF están incluidos en un subgrupo denominado pequeños para la edad gestacional (PEG), que son fetos con un peso estimado por debajo del percentil 10. En este subgrupo existen los fetos constitucionalmente pequeños que se pueden diferenciar clínicamente de los fetos con RCF a través de la evaluación Doppler hemodinámica, de la función placentaria y del bienestar fetal [1].

La valoración cuantitativa de los índices hemodinámicos se basa en la medición de índices de pulsatilidad (IP) en sectores vasculares específicos, de acuerdo con las siguientes referencias:

- Relación cerebro-placentaria (Arteria Cerebral Media/Arteria Umbilical) [21].
- IP de arteria umbilical [22].
- IP de arterias uterinas [23].
- IP del ducto venoso [22].
- IP del istmo aórtico [24].

De acuerdo a la variación de estos índices hemodinámicos, se han definido cinco diferentes estadios o tipos de RCF; sin embargo, se pueden establecer tres clasificaciones con base al nivel de afectación con independencia de los estadios mencionados:

1. Aumento de las resistencias placentarias sin signos de redistribución hemodinámica:
 - Aumento de la resistencia en las arterias uterinas: presencia de “notch” (escotadura) bilateral o IP promedio de las dos arterias uterinas superior al percentil 95.
 - Aumento en el IP de la arteria umbilical superior al percentil 95 para la edad gestacional, con presencia de diástole umbilical y sin cambios en la circulación cerebral.

2. Signos de redistribución hemodinámica:

- Alteración de la relación cerebro-placentaria.
- Vasodilatación de la arteria cerebral media (ACM), con un IP de la ACM inferior al percentil 5.
- Aumento en el IP de la arteria umbilical con ausencia de flujo en diástole.

3. Alteración hemodinámica grave:

- Flujo diastólico reverso en la arteria umbilical.
- Ausencia de flujo atrial en el ducto venoso.
- Presencia de onda “a” reversa en el ducto venoso.
- Presencia de flujo venoso pulsátil en la vena umbilical periférica o intraabdominal.

El manejo del feto con RCF es especial e individualizado ya que se encuentra en riesgo de morbi-mortalidad, por lo que se debe realizar una vigilancia fetal cuidadosa que incluya el Doppler y otras pruebas de bienestar como el monitoreo fetal y el perfil biofísico [25]. La severidad de la enfermedad y su progresión generalmente dependen de la edad de detección de la RCF y de la severidad de la enfermedad placentaria (cambios en la arteria umbilical).

Entre los “criterios de severidad”, en las pruebas de bienestar fetal se consideran los siguientes:

- IP en el ducto venoso superior al percentil 95.
- Signos Doppler sugestivos de posible “asfixia fetal”.
- Perfil biofísico fetal menor o igual a 6/10 con oligohidramnios.
- Prueba no estresante (NST) con variabilidad menor a 5 latidos y presencia de desaceleraciones.

La actuación del obstetra para decidir el momento de terminación del embarazo debe radicar en sopesar entre los riesgos de la prematuridad y los riesgos de dejar el feto en un ambiente comprometido, que llevaría a complicaciones a corto y largo plazo [25].

Por otra parte, no existe evidencia de que el manejo hospitalario de la madre se asocie con mejores resultados perinatales, ni con mayor peso neonatal; sin embargo, parece aconsejable recomendar reposo y eliminar posibles factores externos

desencadenantes. Por lo tanto, es necesaria la hospitalización en los siguientes casos: presencia de síndrome hipertensivo asociado con el embarazo, cambios Doppler sugestivos de asfixia fetal, enfermedades maternas asociadas, dificultad para realizar un adecuado seguimiento ambulatorio o indicación de terminación de la gestación [26, 21].

3.1.3. Consecuencias de la RCF en el neurodesarrollo

Los infantes con RCF que nacen pretérmino comparados con infantes pretérmino sin la patología, presentan deficiencia en marcadores neuroconductuales relacionados con la atención [13]. En un estudio longitudinal realizado desde el nacimiento hasta los diez años de edad en niños con RCF de inicio tardío y evidencia de redistribución de flujos sanguíneos se corroboran las deficiencias mencionadas. En el 15% de los niños con RCF se encontró un desempeño cognitivo deficiente (Cociente intelectual <85) y, en general, este grupo de niños presentó algunas incapacidades de aprendizaje relacionadas con el desempeño de la memoria, funciones visomotoras, atención y déficit conductual [27]. Adicionalmente, en múltiples estudios, donde se les da seguimiento hasta la edad escolar a niños que sufrieron RCF, se han encontrado deficiencias en habilidades motoras finas y gruesas, cognitivas, en capacidades académicas y de memoria, así como disfunciones neuropsicológicas que abarcan déficit de atención, hiperactividad y estado de ánimo alterado [28, 29].

El tipo de restricción (temprana o tardía), su severidad asociada, y la edad gestacional al nacimiento, son variables que impactan en el neurodesarrollo, generando diferentes tipos de consecuencias. Se ha podido establecer que la combinación de RCF de inicio temprano, con compromiso fetal cardiovascular y nacimiento pretérmino está ligada a mayor deficiencia en el neurodesarrollo [11].

También se han reportado estudios que inducen insuficiencia placentaria en modelos animales, ofreciendo la oportunidad de examinar las consecuencias funcionales y bioquímicas del cerebro con restricción al crecimiento, además de permitir el control necesario para diferenciar los efectos de la restricción temprana y tardía. En estos modelos animales de RCF se pueden apreciar alteraciones en la materia gris, incluyendo volúmenes reducidos de las cortezas motoras y visuales, hipocampo, ganglios basales y cerebelo [30, 31]. También se han encontrado deficiencias en la conectividad neuronal con un decremento del 17% de la densidad sináptica en la corteza cerebral [32], y una reducción total de número de axones mielinizados así como del grosor de la capa de mielina [33].

Los estudios mencionados previamente permiten puntualizar que los fetos que sufren restricción del crecimiento representan una población de alto riesgo durante

el periodo de gestación y también después del nacimiento debido a las complicaciones fisiológicas y neurológicas que manifiestan. Si la restricción es moderada o severa se incrementa el riesgo de muerte fetal y de nacimiento pretérmino con morbilidades neonatales, factores de riesgo que aumentan si existe redistribución de los flujos sanguíneos. Esta situación ha quedado corroborada con los modelos experimentales de restricción severa que manifiestan deficiencias estructurales cerebrales significativas [32, 33].

Otra observación importante es que la evaluación del neurodesarrollo en fetos con restricción y en los modelos animales equivalentes se ha centrado en estudios conductuales y estructurales respectivamente [34]. Un enfoque complementario que podría aportar información desde el punto de vista funcional, comprendería la evaluación de las interacciones cardiorespiratorias, teniendo en cuenta que cualquier tipo de relación entre los movimientos respiratorios y el ritmo cardiaco fetal implicaría una tendencia a la sincronización de los centros nerviosos de regulación de ambas variables fisiológicas, reflejando madurez en el desarrollo neurosensorial y motor.

3.2. Interacciones Cardio-Respiratorias (ICR)

Los pulmones y el corazón están ubicados conjuntamente en el tórax y, en el individuo extrauterino, resultan afectados mecánicamente por las variaciones en la presión intratorácica que impulsan el aire dentro y fuera de los pulmones [35]. Tan pronto como la sangre fluye desde el ventrículo derecho del corazón a los pulmones, se lleva a cabo el intercambio de gases y cambian los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre. Este proceso esencial es altamente dependiente de la relación entre la ventilación (que es una función de la frecuencia y amplitud de la respiración) y la perfusión (flujo de sangre, el cual depende en parte de la salida cardiaca). Los quimiorreceptores, fuera y dentro del sistema nervioso central (SNC), detectan los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y proporcionan señales de retroalimentación hacia el tallo cerebral, donde se ubican núcleos neuronales que regulan la ventilación pulmonar, a través de descargas eferentes rítmicas sobre los músculos inspiratorios que cambian la presión pleural e influyen de manera mecánica sobre el comportamiento del corazón y los grandes vasos en el mediastino. Simultáneamente, en el mismo tallo cerebral se encuentran centros de regulación y control cardiovascular que son influidos por los mismos quimiorreceptores o por mecanorreceptores respiratorios y cardiovasculares que ajustan, vía sistema nervioso autónomo, las propiedades funcionales del músculo cardiaco y de la musculatura lisa vascular. Los quimiorreceptores fuera del SNC, conocidos como periféricos, son concentrados en los cuerpos carotídeos y aórticos,

en la misma zona donde son concentrados los barorreceptores que detectan la presión arterial. Estos también transmiten señales de retroalimentación a núcleos del tallo cerebral que a su vez ajustan la presión arterial media, usando una combinación de mecanismos regulatorios que incluyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad, y el tono vasomotor [35, 36].

El acoplamiento íntimo entre los sistemas respiratorio y cardiovascular, en todos los niveles del ciclo de control homeostático, resulta en interacciones complejas entre el corazón, los vasos sanguíneos y los pulmones. Esto es quizás más evidente en la ASR, fenómeno utilizado como indicador de la función cardíaca vagal, donde la respiración modula la frecuencia cardíaca, aumentándola durante la inspiración y disminuyéndola durante la espiración. La ASR está presente desde el nacimiento y es más notoria en la edad adulta temprana, para atenuarse posteriormente conforme avanza la edad. Su magnitud incrementa a menor frecuencia respiratoria y mayor volumen corriente [37, 38]. Un fenómeno inverso de modulación; es decir, la modulación del ritmo cardíaco sobre el ritmo respiratorio, se manifiesta también en el ACV, el cual se puede cuantificar por el grado de sincronización entre el ritmo cardíaco y el respiratorio. Este es un fenómeno fisiológico diferente, observado por lo general durante el sueño, sedación y anestesia general, donde los latidos del corazón se producen en tiempo constante en relación con el comienzo de la inspiración [39, 40] En síntesis, durante la vida extrauterina existen una serie de interacciones mecánicas y nerviosas que producen la acción del corazón o pulmones sobre el otro órgano, que generan efectos físicos y de modificación de la función neural autonómica. En consecuencia, la presencia de efectos mutuos entre respiración y corazón depende de una adecuada conectividad estructural y funcional entre los elementos que forman las vías neuronales autonómicas. Los elementos corresponden tanto a receptores como a las vías sensoriales, los circuitos en tallo cerebral, los circuitos de modulación superior, las vías motoras y los respectivos efectores.

3.2.1. Interacciones mecánicas

3.2.1.1. Efectos de la respiración en el sistema cardiocirculatorio [41]

La respiración influye a través de diversos mecanismos intratorácicos en el retorno venoso: la contracción de los músculos, las fluctuaciones en la presión abdominal y la alternancia de la presión torácica.

De manera simple, el flujo venoso se puede definir por la ecuación (3.1), donde \dot{Q} representa el flujo venoso, P_v la presión en las venas que drenan en las cavas inferior y superior, P_a la presión de la aurícula derecha y R_v la resistencia al flujo venoso. Aunque la ecuación 3.1 permite entender cualitativamente los efectos de

los cambios de presión, no refleja con exactitud la dinámica de fluidos en tubos deformables cuya formulación matemática es compleja y de difícil resolución.

$$\dot{Q} = \frac{(P_v - P_a)}{R_v} \quad (3.1)$$

Todos los músculos esqueléticos exprimen las venas durante la contracción, impulsando la sangre hacia el corazón debido a la presencia de válvulas venosas que impiden el flujo retrógrado. Este fenómeno también ocurre con la contracción de los músculos respiratorios, aunque su magnitud es poco significativa.

El efecto de la contracción del diafragma es más relevante, así como la de los músculos de la pared abdominal sobre las vísceras abdominales. En ambos casos la orientación de las válvulas venosas hace que la sangre circule hacia el corazón. En respiraciones vigorosas como la tos, y en los primeros instantes tras una maniobra de Valsalva, la compresión del abdomen produce un flujo venoso considerable. El aumento de la presión abdominal no colapsa la vena cava inferior porque se mantiene abierta de forma activa por el diafragma en el punto de entrada en el tórax.

El retorno venoso aumenta cuando disminuye la presión dentro del tórax durante la inspiración y lo contrario ocurre durante la espiración al aumentar la presión pleural. Estas oscilaciones respiratorias se pueden apreciar claramente cuando examinamos el pulso venoso en el cuello y se potencian con la compresión abdominal. Sin embargo, los cambios afectan inevitablemente la forma de las venas, cuyas paredes son susceptibles de colapsarse.

En resumen, los cambios en la presión dentro del tórax modifican el retorno venoso a la aurícula derecha de forma que en la inspiración aumenta y en la espiración decrece. En las inspiraciones profundas es posible que las venas extra-torácicas se colapsen parcialmente, particularmente las venas del territorio de la cava superior.

Otro efecto importante se genera en el volumen de eyección sistólica del ventrículo izquierdo por la modificación del volumen sistólico en el ventrículo derecho. Durante la inspiración aumenta la precarga principalmente del ventrículo derecho y en consecuencia su volumen telediastólico pero, siendo menos deformable la fosa cardiaca, este aumento de volumen telediastólico se traduce en un abombamiento mayor del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo, lo que reduce su volumen amortiguando el efecto sobre el gasto cardiaco sistémico [42]. Por el contrario, durante la espiración el aumento de la presión en el tórax limita el retorno venoso al ventrículo derecho, pero en esta fase del ciclo respiratorio la mayor distensibilidad de la fosa cardiaca permite un mayor llenado del ventrículo izquierdo [43].

3.2.1.2. Efectos cardíacos sobre la respiración

La mezcla cardiogénica de gases es un movimiento convectivo del gas en los alvéolos y en la vía aérea debido a los latidos del corazón. En sujetos a los que se ha elevado la presión alveolar de dióxido de carbono mediante la inhalación de un gas rico en CO_2 hasta una concentración que iguala la de la sangre venosa mixta (de forma que se detiene el intercambio) se observa que la captación de oxígeno es pulsátil. También se ha observado un movimiento de gas dentro de las vías aéreas debido a causas mecánicas puras y relacionadas con la contracción cardíaca. Este movimiento se puede apreciar cuando el intercambio de gases se detiene artificialmente, haciendo inhalar al sujeto un gas con concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono que igualen la presión alveolar de ambos gases con la presión capilar, y probablemente se debe a diferencias de los flujos de entrada y salida de sangre en la circulación pulmonar y la propia acción local del corazón. En conjunto, las oscilaciones cardiogénicas constituyen un factor que puede contribuir a homogeneizar el gas alveolar, reduciendo la heterogeneidad de las relaciones ventilación perfusión $\frac{V_A}{Q}$ de las unidades pulmonares y mejorando la eficiencia pulmonar [44].

3.2.2. Interacciones nerviosas

3.2.2.1. Efectos de la ventilación sobre el control nervioso de la circulación

Respecto a la presión arterial, el aumento del volumen corriente produce una vasodilatación refleja mediada por los receptores de tensión de los bronquios. Por el contrario, la estimulación de los cuerpos carotídeos (hipoxia, acidosis, etc.) produce un aumento reflejo de la resistencia vascular sistémica. Este reflejo muchas veces se ve mitigado o incluso contrarrestado por el anterior, pues la hipoxia también induce un aumento de la ventilación generalmente con aumento del volumen corriente [45].

El aumento y disminución de la frecuencia cardíaca con cada ciclo respiratorio se debe fundamentalmente a las oscilaciones del tono parasimpático del corazón [46], aunque el tono simpático también puede influir en menor medida [47].

La frecuencia respiratoria y en menor medida el volumen corriente también afectan la amplitud de la ASR de forma independiente [37]

A pesar de que la ASR es un fenómeno estudiado ampliamente, aún no está claro si involucra un papel funcional activo, llevando a algunos autores a sugerir

que la ASR puede ser simplemente un resultado de diversos mecanismos no relacionados [48]. Sin embargo, otros autores sostienen la hipótesis de que la ASR contribuye a mejorar el intercambio gaseoso pulmonar por medio de la coincidencia de un mayor número de latidos en el ciclo inspiratorio y una reducción durante la espiración [49], interpretación que ha sido soportada por algunos trabajos en humanos [50], y cuestionada por otros [51].

3.2.2.2. Efectos cardiacos sobre el control de la ventilación

Se ha sugerido que el corazón podría influir de forma fisiológica en el control ventilatorio. Este fenómeno se ha estudiado durante el ejercicio, en adultos sanos e infantes [52, 53, 54]. En el caso del ejercicio, la tasa de intercambio respiratorio se mantiene constante en los primeros segundos como si la ventilación fuese capaz de ajustarse a los cambios en el gasto cardíaco, cuando todavía no ha tenido tiempo de llegar la sangre de los músculos [55].

Algunos estudios sugieren que la ventilación puede responder a señales originadas en los propios músculos [56] y quizá a este nivel se produce el ajuste en el ACV al inicio del ejercicio [57] modulando el efecto que la orden motora central tiene sobre la ventilación y la circulación [58].

Los pacientes con insuficiencia cardiaca desarrollan un patrón de respiración periódica cuyo origen es controversial. Existen dos hipótesis dominantes, según la primera la respiración periódica es la consecuencia de un ritmo vasomotor central [59], pero otros autores sostienen que se trata de la desestabilización del mecanismo del control químico de la respiración con un aumento de la sensibilidad a la hipoxia [60].

Algunos autores han considerado que el acoplamiento entre los sistemas cardiovascular y respiratorio es unidireccional, de manera que el ritmo respiratorio influye sobre la FC por medio de estimulación vagal sobre el nodo sinoauricular y por acción mecánica directa sobre el sistema cardiovascular en su conjunto [50]. Sin embargo, la aparición de tasas de relación directas entre la frecuencia cardiaca y respiratoria durante los periodos de sincronización cardioventilatoria pueden sugerir que el oscilador respiratorio en el sistema nervioso central no siempre es dominante, o en otras palabras que la interacción cardiorespiratoria es bidireccional [54].

3.3. Modelos de estudio de las ICR

Todos los fenómenos mencionados en la sección 3.2 no han sido plenamente comprendidos y son objeto de investigaciones experimentales y teóricas mediante

modelos matemáticos. El sistema cardiorespiratorio ha sido descrito por muchos modelos matemáticos que toman en cuenta diferentes características del sistema, dando lugar a modelos que se extienden ampliamente en tamaño, cada uno con un nivel diferente de comprensión. En esta sección se analizarán los modelos fenomenológicos y fisiológicos más importantes para las ICR. Los modelos fenomenológicos se caracterizan de acuerdo al estudio del fenómeno para el cuál fueron diseñados, en este caso la sincronización (a través de ASR y AVC). Los modelos basados en la fisiología difieren ampliamente en el detalle y se pueden utilizar para estudiar una variedad de escenarios. Estos modelos se caracterizan por la forma en que se dan las interacciones pulmón-corazón a través de: intercambio de gases, el sistema nervioso central, las interacciones mecánicas y retrasos de tiempo [61].

3.3.1. Modelos fenomenológicos

Muchos sistemas que parecen complejos en el mundo real, al ser vistos a detalle (escala microscópica) muestran comportamiento diverso y a menudo más simple, en comparación a su observación en la escala macroscópica (lo que es denominado en algunas ocasiones propiedad emergente). Los modelos fenomenológicos tratan de capturar el comportamiento de un sistema en su conjunto y evitan el modelado de las diferentes partes de un sistema a gran detalle [62]. Este enfoque permite realizar comparaciones más sencillas con mediciones globales y comprobar la hipótesis atendiendo a la forma en la que funciona el sistema integrado. Dado que los modelos fenomenológicos a menudo son de baja dimensión, se puede emplear una amplia gama de herramientas matemáticas en comparación con los modelos de alta dimensión, y esto proporciona una introspección mayor en el sistema.

3.3.1.1. Modelo generalizado

Los modelos fenomenológicos para el estudio de ASR y ACV tratan al corazón y a los pulmones como dos osciladores. Como tales, cada uno tiene su propia frecuencia natural (esto puede considerarse como la frecuencia intrínseca, observada in vitro), pero ésta es modulada por las interacciones con el otro oscilador y los mecanismos de control adicionales (entonces la frecuencia in situ es diferente de la frecuencia in vitro). Si ω_1 y ω_2 son las frecuencias naturales del corazón y los pulmones respectivamente, y θ_1 y θ_2 son las fases respectivas, es decir, la posición dentro de un ciclo definido en el intervalo $[0, 2\pi]$ o $[0, 1]$ según sea el caso [63]. La

tasa de cambio de las fases está dada por:

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1 + f_1(\theta_1, \theta_2) \quad (3.2)$$

$$\dot{\theta}_2 = \omega_2 + f_2(\theta_1, \theta_2) \quad (3.3)$$

donde $f_1(\theta_1, \theta_2)$ y $f_2(\theta_1, \theta_2)$ son funciones que describen la forma en la cual el corazón y los pulmones interactúan. Las funciones f_1 y f_2 se definen de forma diferente dependiendo del modelo [53, 64], de las premisas que se hacen y la hipótesis que se desea probar. En algunos casos, f_1 y f_2 incluyen los efectos de otros procesos oscilatorios en el sistema ya sea directamente o como ruido [65, 66].

Los modelos basados en la fisiología son generalmente más detallados y por lo tanto pueden proporcionar mejor información cuantitativa. Muchos de ellos fueron desarrollados para estudiar aspectos específicos del sistema cardiorespiratorio tales como el intercambio y el transporte de gas o la generación del ritmo respiratorio en el tallo cerebral. Otros estudian el control del sistema integrado durante períodos de tiempo cortos o largos. Por lo tanto, estos modelos se diferencian ampliamente en cuanto a detalle y alcance y se caracterizarán por la manera en que las interacciones de pulmón-corazón son tomadas en cuenta.

3.3.1.2. Modelos de intercambio gaseoso

Los modelos que toman en cuenta el intercambio de gas se pueden dividir aproximadamente en dos grupos de acuerdo con la manera en que el flujo de aire sea incluido en el modelo. En los modelos “respiración pulmonar”, la variable es el flujo de aire instantáneo, mientras que en los modelos de ‘balance de masa’ la variable es el flujo de aire promediado (ventilación por minuto). En todos los modelos de balance de masa y en algunos de los modelos de “respiración pulmonar”, el gasto cardíaco (el flujo de sangre promedio) es una variable. En otros modelos, el flujo de sangre es continuo o pulsátil. Esta diferencia en la elección de variables puede ser utilizada para estudiar las interacciones entre el corazón y los pulmones en diferentes maneras[61].

Balance de masa: Estos modelos proporcionan una comprensión aproximada de cómo funciona el intercambio de gases en los pulmones y se han utilizado ampliamente en aplicaciones clínicas. Estos modelos incluyen alguna forma de la ecuación:

$$\frac{dV_x}{dt} = \bar{Q}(c_{ax} - c_{vx}) + \bar{V}(f_{Ix} - f_{Ax}) \quad (3.4)$$

Donde x es CO_2 u O_2 , V_x es el volumen alveolar de la sustancia x , Q es

el gasto cardíaco, $c_a x$ y $c_v x$ son el contenido arterial y venoso de la sustancia x , respectivamente, V es la ventilación alveolar por minuto, y $f_I x$ y $f_A x$ las concentraciones inspiradas y alveolares de la sustancia x respectivamente. La ecuación (3.4) ayuda a entender por qué las concentraciones de gases alveolares se ven afectadas por los pulmones y el corazón. Debido a su simplicidad, alguna forma de esta ecuación es utilizada en muchos modelos que estudian el control de la respiración y la aparición de respiración de Cheyne Stokes [67, 68, 69, 70], así como en los estudios teóricos sobre el desajuste en la relación ventilación-perfusión [71].

Respiración pulmonar: Existen varios argumentos respecto al porqué los modelos de respiración pulmonar deberían ser utilizados para estudiar el sistema cardiorespiratorio. Los modelos de respiración pulmonar describen en mayor detalle el intercambio de gases y por lo tanto pueden ser utilizados para estudiar un rango más amplio de fenómenos. En algunos modelos, el flujo instantáneo de aire es una cierta función del tiempo. Utilizando este enfoque, se ha mostrado que el patrón de ventilación afecta a la presión parcial de dióxido de carbono en los pulmones, aunque esto fue más evidente en los modelos de compartimientos múltiples de las vías respiratorias [72]. Otros modelos de respiración pulmonar toman en cuenta la mecánica pulmonar (al igual que el intercambio de gases). Es decir, incluyen algún tipo de interacción entre la presión pleural, la distensibilidad pulmonar, y la resistencia al flujo de aire y el modelo más simple que describe tal relación está dado por [73]:

$$R \frac{dV}{dt} + EV = \Delta P_1 \quad (3.5)$$

Donde R es la resistencia al flujo de las vías respiratorias, E es la elastancia del pulmón ($\frac{1}{\text{compliance}}$), ΔP_1 es la presión pleural (respecto a la presión fuera del cuerpo), y V es el volumen pulmonar. Este modelo supone, entre otras cosas, que el flujo de aire es igual a la tasa de cambio de volumen pulmonar.

3.3.1.3. Modelos del Sistema Nervioso Central

El SNC consta de varias poblaciones de neuronas que interactúan en el tallo cerebral y regulan el ritmo respiratorio y la frecuencia cardíaca. La evidencia experimental sugiere que los mecanismos de regulación del corazón y los pulmones están integrados dentro de la misma red neural [74, 75]. Los estudios experimentales y teóricos están en curso, y los modelos que realmente integran todos los aspectos importantes del control cardiorespiratorio en el ámbito del sistema

neural no existen todavía. Los principios de la teoría de control se emplearon inicialmente para desarrollar un modelo matemático del sistema respiratorio integrado por Gray en 1945, Su teoría fue desarrollada posteriormente por Fred Grodins quien trató al sistema de control como una “caja negra”, donde la salida es una función empírica de las entradas. Por ejemplo, en el caso del sistema respiratorio las entradas podrían ser presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono y la salida podría ser la ventilación por minuto. Con el tiempo, el modelo de Grodins ha sido modificado, simplificado y extendido, y se han desarrollado nuevos modelos que agrupan tanto al corazón como a los pulmones [76, 77]. Los controladores de los pulmones y el corazón en estos modelos incluyen alguna información adicional sobre el sistema nervioso (por lo que pueden ser considerados en parte como “cajas negras” y en parte como modelos neuronales), e interactúan indirectamente a través del flujo sanguíneo cerebral, las concentraciones de gases, o del receptor de estiramiento pulmonar, pero pueden ser visualizados uno al lado del otro en vez de encontrarse integrados al nivel del tallo cerebral. Así mismo se han desarrollado modelos computacionales a gran escala de la red respiratoria del tallo cerebral, que incluye las interacciones entre las poblaciones de neuronas respiratorias con el aporte de las células barorreceptoras y la salida al nervio vago (que afecta a la frecuencia cardiaca y a la vías respiratorias) [78, 79].

3.3.1.4. Modelos de mecánica cardio-pulmonar

Como se mencionó en la sección 3.2, los pulmones y el corazón están ubicados conjuntamente en la cavidad cerrada del tórax, sometiendo las cavidades cardiacas, las venas y arterias pulmonares a la presión pleural. A su vez, la presión pleural se ve afectada por los cambios en el volumen de la cavidad torácica, causados por los músculos respiratorios, así como por la actividad mecánica y la presión externa del corazón.

Se han desarrollado varios modelos que incluyen las presiones que afectan a los pulmones y la función del corazón [80], estos fueron utilizados para estudiar la apnea durante el buceo [81], la maniobra de Valsalva [82], y la resucitación cardiopulmonar (RCP) [83].

Arritmia sinusal respiratoria en fetos con restricción del crecimiento

Secciones

4.1. Introducción	21
4.2. Métodos	23
4.2.1. Sujetos	23
4.2.2. Conjunto de datos	26
4.2.3. Preprocesamiento	27
4.2.4. Procesamiento	28
4.2.5. Análisis estadístico	29
4.3. Resultados	30
4.4. Discusión	35
4.5. Conclusión	40
4.6. Limitaciones	41

4.1. Introducción

La restricción del crecimiento fetal (RCF) es una condición evolutiva [84, 85, 86, 87] que ocasionalmente, en las primeras fases, se manifiesta incluso cuando no hay evidencia de alteraciones hemodinámicas en la evaluación Doppler [88, 89]. A pesar de este estado hemodinámico aparentemente normal, en la RCF se han identificado condiciones perinatales desfavorables que están relacionadas con un desarrollo anormal del cerebro fetal [9, 10]. Esta circunstancia resalta la importancia de explorar las respuestas fisiológicas fetales que operan en dichas fases.

Se ha asociado la RCF con alteraciones de la regulación autonómica cardíaca, inferidas a través del análisis lineal y no-lineal de las fluctuaciones del periodo cardíaco [90, 91, 92]. Este análisis reveló una variabilidad del periodo cardíaco disminuida y dinámicas menos caóticas, sugiriendo un estado autonómico fetal deteriorado [93, 94]. Sin embargo, no se ha indagado por completo el comportamiento autonómico a través de la evolución de los diferentes estados hemodinámicos en los fetos con restricción.

Govidan et al. [95] sugirieron que en los fetos considerados como de alto riesgo por insuficiencia placentaria o restricción del crecimiento intrauterino, los mecanismos de control de la frecuencia cardíaca maduran más temprano que en los fetos de bajo riesgo. De hecho, estos autores reportaron que los índices del periodo cardíaco en el dominio del tiempo relacionados con la actividad vagal y la arritmia sinusal respiratoria (ASR) medidos como la raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos RR sucesivos (RMSSD) y la fracción (pNNx) de inter-

valos RR normal-normal [96, 97] se elevaron en el grupo de fetos de alto riesgo de 31-35 semanas de gestación. En contraste, estos índices fueron similares al comparar los grupos de alto y bajo riesgo de 27-30 semanas y disminuyeron en el grupo de alto riesgo de 36-40 semanas.

Como parte de estudios sobre la condición autonómica, la ASR controlada vagalmente se ha estudiado en fetos sanos aprovechando la manifestación intermitente de los movimientos respiratorios fetales (MRF) [98, 99, 100, 101, 102, 103]. Todos estos estudios han confirmado un comportamiento de la ASR fetal similar al encontrado en adultos, i.e. un incremento en la media del periodo cardiaco y en su variabilidad en presencia de MRF, indicando fuertes influencias parasimpáticas. Sin embargo, no se han reportado estudios que analicen la ASR en fetos que a pesar de tener una restricción al crecimiento severa muestren una evaluación hemodinámica Doppler normal. Un interrogante por lo tanto, es si en este grupo de fetos la ASR se comporta diferente a lo encontrado en fetos considerados de bajo riesgo y de crecimiento normal. La hipótesis que se planteó aquí es que, como resultado de adaptaciones centrales generadas por condiciones fetales adversas y la carencia de alteraciones Doppler, existen diferencias en las fluctuaciones del periodo cardiaco relacionadas con la ASR en fetos con la patología y fetos sanos que se pueden identificar durante la expresión de los MRF.

Consecuentemente, el objetivo de esta parte de la investigación doctoral fue analizar la ASR durante la manifestación de los MRF en fetos que presentaron restricción del crecimiento por debajo del percentil 3 e índices de pulsatilidad de flujo sanguíneo Doppler normales. De igual forma, se consideró que, a través del análisis de parámetros en el dominio del tiempo y de tiempo-frecuencia relaciona-

dos con la ASR, se puede obtener información relevante asociada con la regulación autonómica en fetos con restricción al crecimiento, y con ello, proporcionar nueva información sobre las adaptaciones fetales ante esta condición.

4.2. Métodos

4.2.1. Sujetos

Para el estudio se solicitó la participación como voluntarias de mujeres embarazadas de dos instituciones especializadas en obstetricia y cuidado perinatal en la Ciudad de México (~ 2240 metros sobre el nivel del mar, presión barométrica ~ 590 mmHg). Todas las pacientes recibieron información relacionada con los objetivos y el diseño metodológico del estudio, y una vez aceptada su participación firmaron un consentimiento informado. El estudio fue observacional, descriptivo y transversal, y fue aprobado por el comité de ética local con el número (212250-3430031). Las asistentes a vigilancia clínica regular al Instituto Nacional de Perinatología (INPer), para estudios hemodinámicos Doppler de velocidades de flujos sanguíneos, fueron consideradas para someterse a un registro de datos. Consistió en un video de ultrasonido (US) en modo B para la visualización de los MRF y un ECG abdominal materno (ECGA) . Las gestantes que cubrieron los siguientes factores fueron asignadas como grupo RCF:

- Residentes en la Ciudad de México u otra locación con altitud similar.

- Fetos únicos con edad gestacional basada en la medición de la longitud céfalo-caudal antes de la semana 14 o una fecha confiable del último periodo menstrual.
- Peso fetal estimado (PFE) debajo del percentil 3, calculado por diámetro biparietal, perímetro craneal, perímetro abdominal y longitud del fémur [104].
- Índices de pulsatilidad de flujo sanguíneo Doppler normales de acuerdo a los valores de referencia [105, 21, 23, 106, 24] definidos de la siguiente manera: índice pulsátil promedio de arterias uterinas, IP AUt, < percentil 95; de arteria cerebral media, IP ACM, > percentil 5; de arteria umbilical, IP AU, < percentil 95; índice cerebro placentario, $ICP = \frac{IPACM}{IPAU}$, > percentil 5; índice pulsátil de ducto venoso, IP DV, < percentil 95; y de istmo aórtico, IP IAo, < percentil 95.
- Complejos QRS fetales visibles en el ECGA.
- Episodios de MRF durante el registro del ECGA.

Los criterios de exclusión fueron para aquellas voluntarias con historial obstétrico de consumo de cigarrillo, alcohol o drogas, que utilizaran medicamentos que pudieran alterar el estado autonómico fetal y que presentaran sepsis, diabetes, enfermedades crónicas o evidencia clínica de anormalidades cromosómicas y estructurales detectadas de manera prenatal y confirmadas después del nacimiento.

Dados estos criterios específicos de inclusión y exclusión, se contó con 10 registros en el grupo de RCF obtenido a partir de un grupo inicial de 83 pacientes registradas.

Para definir el grupo Control, se registraron pacientes que asistieron al Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMI-Gen), adquiriendo también video de ultrasonido en modo B para la visualización de los MRF en conjunto con el ECGA. Los criterios de inclusión para este grupo fueron los siguientes:

- Fetos únicos con crecimiento normal, determinado por al menos tres mediciones biométricas periódicas de US que incluyeran el primer trimestre.
- La existencia de riesgo obstétrico bajo, evaluado a través de historial obstétrico.
- Perfil biofísico fetal normal (> 8);
- Peso Fetal Estimado (PFE) normal ($>$ percentil 10 y $<$ percentil 90) [104].

La normalidad clínica del grupo control fue confirmada después del nacimiento por medio de exploración física, peso y altura neonatal. De un conjunto de 51 pacientes registrados, con episodios coincidentes de MRF en las imágenes de ultrasonido y complejos QRS fetales visibles en el ECGA, se seleccionaron entonces 10 fetos que concordaran con las características generales y la edad gestacional de los fetos del grupo RCF. La Tabla 4.1 sintetiza los criterios utilizados y las características generales de los grupos RCF y Control que se estudiaron.

Tabla 4.1: Características generales de los grupos de estudio, Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Control.

	RCF (N=10)	Control (N=10)	Valor P
Edad Materna (años)	32.9 ± 6.6	30.2 ± 5.9	0.10
Peso Materno(kg)	64.2 ± 8.9	66.4 ± 1.9	0.59
Altura Materna(cm)	158.1 ± 6.5	157.1 ± 6.9	0.76
Índice de masa corporal Materno ($\frac{kg}{m^2}$)	26.0 ± 2.4	27.0 ± 4.2	0.47
Edad gestacional* (semanas)	34.4 ± 2.6	34.2 ± 2.6	0.87
Peso Fetal Estimado (percentil)	< 3	> 10	
IP medio de Arterias Uterinas (percentil)	< 95	N†	
IP Arteria Cerebral Media (percentil)	> 5	N†	
IP Arteria Umbilical (percentil)	< 95	N†	
Índice Cerebro Placentario (percentil)	> 5	N†	
IP Ducto Venoso (percentil)	< 95	N†	
IP Istmo Aórtico (percentil)	< 95	N†	

Valores expresados como media ± D.E. o percentil de referencia. *Edad gestacional al momento del estudio, determinada a partir de la fecha del último periodo menstrual y confirmada por medición céfalo-caudal con US antes de 14 semanas de gestación. †El valor normal fue asumido de acuerdo al peso fetal estimado y la condición de bajo riesgo. El peso fetal estimado y los índices de pulsatilidad (IP) Doppler fueron medidos el mismo día que se realizaron los registros de electrocardiograma abdominal y la visualización de los movimientos respiratorios.

4.2.2. Conjunto de datos

Las imágenes de ultrasonido y los registros de ECGA se obtuvieron entre las 8:00 y 10:00 a.m. en tres periodos de 10 minutos cada uno, buscando episodios simultáneos de MRF y complejos QRS fetales detectables. Con el objetivo de detectar MRF y movimientos corporales, las imágenes de US en modo B se adquirieron ubicando el transductor en el abdomen materno de tal forma que correspondieran con el plano sagital del feto. Para obtener las imágenes de ultra-

sonido se utilizó un sistema Voluson E8 (*General Electric Medical Systems*, Zipf Austria) y fueron digitalizadas con un DVD. Se seleccionaron los fotogramas del US que correspondían al inicio y fin de cada periodo de MRF con el fin de generar un vector de ocurrencias temporales de los MRF que estuviera sincronizado con el registro de ECGA correspondiente.

Para registrar el ECGA las gestantes permanecieron en posición semi-Fowler y se les colocaron tres electrodos exploratorios de *Ag/Cl*: uno en el pubis y los otros en las zonas paraumbilical izquierda y derecha del abdomen materno, tratando de formar un triángulo equilátero de 20 *cm* de lado. Adicionalmente, se colocó un electrodo de referencia en la pierna derecha. Con base en este arreglo se exploraron tres derivaciones bipolares y tres monopares. Los electrodos fueron conectados a un selector de derivaciones y este último a un bioamplificador NihonKohden AB-621G. Las señales de ECGA fueron digitalizadas con un sistema BIOPAC MP100 utilizando una frecuencia de muestreo de 1000 *Hz* para obtener series de tiempo del periodo cardiaco con una resolución de 1.0 *ms*. Se visualizaron y almacenaron las dos derivaciones que presentaban los complejos QRS fetales con mejor relación señal a ruido.

4.2.3. Preprocesamiento

Se analizó el vector de tiempos de MRF con el fin de localizar segmentos de 30 *s* tanto con presencia de movimientos respiratorios como con acinesia respiratoria fetal (ARF). Debido a que el feto depende del intercambio gaseoso placentario, se prefiere utilizar el término acinesia respiratoria fetal para remarcar la ausencia de movimientos respiratorios, en vez de utilizar el término común “apnea”

que usualmente considera el intercambio gaseoso pulmonar humano en la vida extrauterina. La duración de los segmentos de 30 s para identificar los MRF se estableció con base en el desarrollo del sistema nervioso central de fetos sanos, como se sugirió por *Higuchi et al.* [107].

Los registros de ECGA se procesaron con un algoritmo previamente validado [108] que permite la extracción de los complejos QRS fetales, el cual utiliza un método asistido basado en el análisis de patrones morfológicos y temporales que permiten detectar los complejos. Posteriormente, el algoritmo genera automáticamente la separación de las señales maternas y fetales a través de la detección temporal de las ondas R para ambos casos. Finalmente, las detecciones fueron revisadas y corregidas por un experto de manera independiente quien aseguraba la correcta separación y la generación de la serie de tiempo del periodo cardiaco fetal latido a latido (intervalo RR).

4.2.4. Procesamiento

Se utilizaron el valor medio del periodo cardiaco (RRm) y el $RMSSD$ como índices temporales para evaluar la ASR y la actividad vagal [96] utilizando ventanas móviles de 10 s traslapadas latido a latido a lo largo de toda la serie de tiempo. Estos índices temporales se seleccionan debido a que son más confiables en su estimación al utilizar series de tiempo del periodo cardiaco con duración reducida [109].

Para obtener parámetros adicionales relacionados con la ASR a partir de las series de tiempo del periodo cardiaco, se decidió utilizar la descomposición de modo empírico (EMD por sus siglas en inglés), que es considerado como un método

adecuado para analizar segmentos cortos de series de tiempo no-estacionarias. La EMD genera funciones oscilatorias con amplitud y frecuencia variable conocidas como funciones de modo intrínseco. Con base en estas funciones se pueden obtener la amplitud y frecuencia instantánea utilizando la transformada de Hilbert [110, 111]. Convenientemente, las bases de esta descomposición se derivan flexiblemente de los datos, en lugar de ser definidas a priori utilizando un conjunto de funciones ortogonales [110]. Por tanto, por cada intervalo RR latido a latido de la serie de tiempo, se obtuvieron las series de frecuencia instantánea (IF_{HF}) y de amplitud instantánea (AMP_{HF}) de los componentes de alta frecuencia (HF), las cuales fueron expresadas en Hz y en ms respectivamente. Solo se consideraron como componentes de HF las funciones oscilatorias con frecuencias por encima de $0.5 Hz$ debido a que la frecuencia central de la ASR está relacionada con el ritmo respiratorio [112], que en los fetos se asume en un rango de 30 a 90 movimientos respiratorios por minuto ($0.5-1.5 Hz$) [113]. También se realizó la evaluación visual de la frecuencia respiratoria utilizando el video de ultrasonido y considerando el número de ciclos respiratorios completos durante un segmento de MRF. Para cada serie de tiempo latido a latido del periodo cardiaco de 10 minutos de duración se escogieron dos ventanas de 30 s, una con MRF y la otra durante ARF.

4.2.5. Análisis estadístico

Dado el número de casos de los grupos RCF y Control, se utilizó el logaritmo natural de todos los parámetros para propiciar su normalidad. Subsecuentemente, se desarrolló un análisis de varianza para muestras repetidas de dos factores

seguido de una prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer; utilizando como factor intra-sujeto la actividad respiratoria (MRF vs. ARF), y como factor inter-sujeto el grupo (RCF vs. Control). Además se realizó una prueba t pareada para comparar la IF_{HF} media obtenida a través del método EMD y la frecuencia respiratoria calculada visualmente a partir de los videos de ultrasonido.

4.3. Resultados

En la Tabla 4.2 se presentan los datos clínicos de los recién nacidos, mostrando diferencias significativas entre los grupos al nacimiento y confirmando el diagnóstico prenatal para el grupo de restricción del crecimiento. Como no se puede realizar una comparación directa entre los grupos únicamente por las diferencias en peso ($p = 0.001$), debido a que éste depende de la edad gestacional del recién nacido (36.5 ± 2.2 vs. 39.5 ± 0.5 semanas), fue necesario realizar una comparación con base en los percentiles, que también mostraron diferencia significativa entre los grupos de RCF y Control ($p = 0.001$). La distribución de género de los grupos (mujer/hombre) no mostró diferencias significativas teniendo en cuenta las proporciones 6/4 y 5/5, para los grupos RCF y Control, respectivamente.

En la Figura 4.1 se presentan ejemplos de las series de tiempo para un caso del grupo Control y otro del grupo RCF después de aplicar el procedimiento descrito en la sección 4.2.4. Es importante notar la similitud visual en el comportamiento de la serie de tiempo entre el caso Control y el RCF. Se identifica un claro incremento de los valores medios para el periodo cardiaco (RRm), $RMSSD$ y AMP_{HF} durante la presencia de los MRF; la variación en IF_{HF} (~ 0.6 to 1.0 Hz) coincide

Tabla 4.2: Características generales(media \pm DE) de los recién nacidos del grupo de Restricción del Crecimiento Fetal con índices hemodinámicos normales (RCF) y del grupo Control.

	RCF (N=10)	Control (N=10)	Valor P
Edad gestacional al nacimiento* (semanas)	36.5 \pm 2.2	39.5 \pm 0.5	0.005
Altura al nacimiento (cm)	44.9 \pm 2.7	50.0 \pm 2.1	0.004
Peso al nacimiento (g)	2177 \pm 426	3291 \pm 257	0.001
Percentil del peso al nacimiento (media)	7.7 \pm 5.7	58.3 \pm 17.3	0.001
Puntaje APGAR al 1' (rango)	7-9	8-9	
Puntaje APGAR al 5'(rango)	8-10	9-10	

*Edad gestacional determinada a partir del último periodo menstrual y confirmada por ultrasonido en modo B entre semanas 11-13.6

con la frecuencia respiratoria fetal esperada y esta parece ser independiente a los movimientos respiratorios.

La prueba t pareada utilizada para evaluar la IF_{HF} media no mostró diferencias significativas ($p = 0.63$) entre la frecuencia obtenida por EMD y la estimada visualmente a partir de los fotogramas del ultrasonido, permitiendo identificar que la frecuencia calculada utilizando la EMD se relaciona con el ritmo respiratorio real del feto, y por tanto encontrando un buen desempeño de la EMD en los segmentos donde se corroboró la IF_{HF} . Así las funciones de modo intrínseco de alta frecuencia indicaron una actividad respiratoria fetal entre 0.6 y 0.9 Hz , con una IF_{HF} media alrededor de 0.77 Hz para el grupo de RCF y de 0.84 Hz para el grupo Control.

La Figura 4.2 presenta las respuestas individuales de cada grupo para el periodo cardiaco medio (RRm) y para los parámetros de la ASR ($RMSSD$ y AMP_{HF}) durante MRF y ARF. La Tabla 4.3 proporciona los valores medios de estos mis-

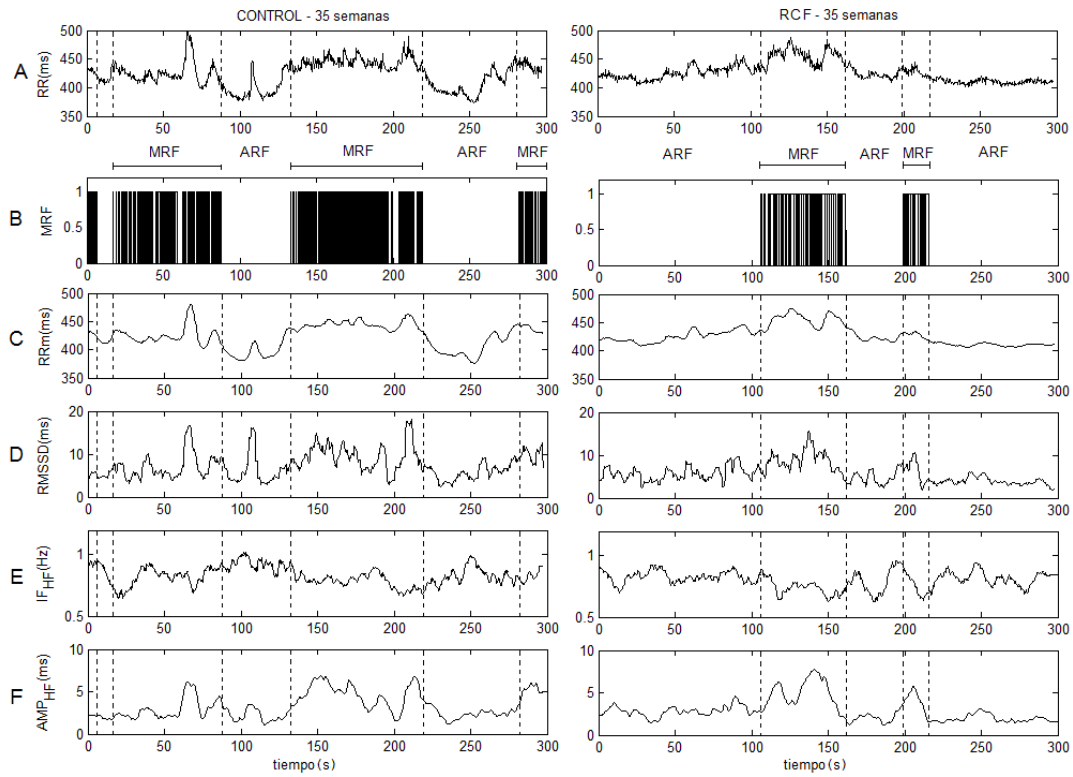


Figura 4.1: Dos casos representativos de arritmia sinusal respiratoria (ASR) fetal y de la respuesta vagal durante los movimientos respiratorios (MRF) y la acinesia respiratoria fetal (ARF), uno de un feto sano (Control) y el otro de un feto con restricci3n del crecimiento (RCF) e ındices hemodinámicos Doppler normales. A: segmentos de 300 s correspondientes a la series originales de los intervalos RR latido a latido (RR). B: actividad respiratoria identificada visualmente a partir de las imágenes de ultrasonido, se usa 1 para indicar el desplazamiento diafragmático en direcci3n del abdomen y 0 para el retorno del diafragma al torax. C: valores medios de los intervalos RR (RRm) utilizando una ventana de promedio móvil. D: raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos RR sucesivos ($RMSSD$) utilizando una ventana de promedio móvil. E y F: frecuencia instantánea (IF_{HF}) y amplitud instantánea (AMP_{HF}) de los componentes de alta frecuencia (HF) de las series de tiempo RR , ambos parámetros reconstruidos utilizando las funciones de modo intrínseco con frecuencia más altas obtenidas con el análisis por descomposici3n de modo empírico aplicado a las series originales de los intervalos RR latido a latido. $RMSSD$ y AMP_{HF} fueron utilizados como ındices temporales de la ASR y fueron combinados con RRm para ser interpretados como actividad vagal. El parámetro IF_{HF} corresponde a la frecuencia de las oscilaciones del periodo cardiaco relacionadas con actividad respiratoria central durante el periodo de ARF, y tanto central como periférica durante el periodo de MRF.

mos parámetros para el grupo de RCF y Control. En todos los fetos los valores de $RMSSD$ y de AMP_{HF} se incrementaron en respuesta a los MRF, sin importar si se trataba del grupo RCF o Control. En el caso del RRm la respuesta en 8 fetos de cada grupo también mostró un incremento.

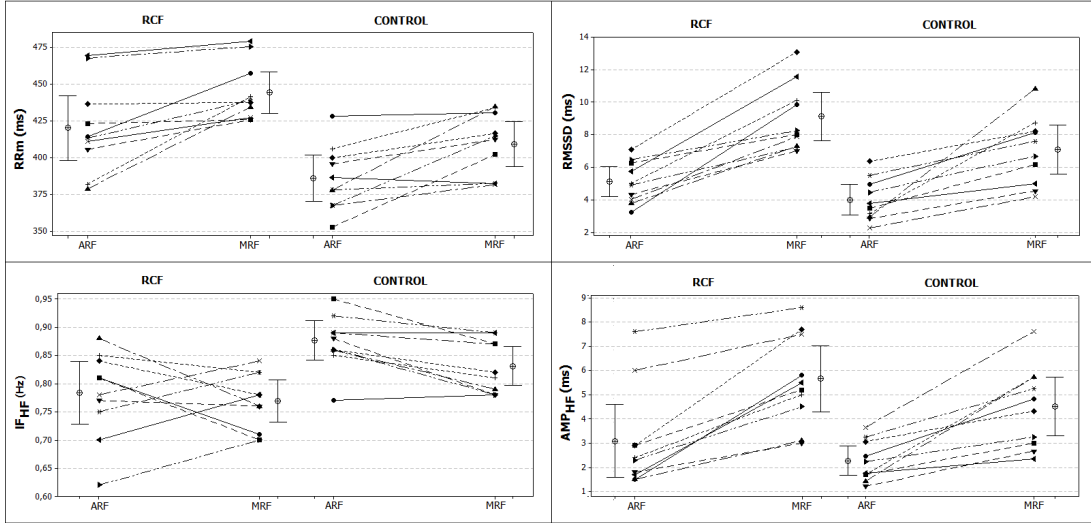


Figura 4.2: Valores individuales durante la acinesia respiratoria fetal (ARF) y los movimientos respiratorios fetales (MRF) para el periodo cardiaco y la Frecuencia Instantánea (RRm y IF_{HF} , en panel izquierdo), así como los parámetros relacionados con la arritmia sinusal respiratoria ($RMSSD$ y AMP_{HF} , en panel derecho). También se ilustran los valores medios \pm D.E. para ambos grupos, Control y Restricción del Crecimiento Fetal con índices hemodinámicos Doppler Normales (RCF). Los valores individuales fueron obtenidos como la media del parámetro en un periodo de tiempo de 30 s: RRm , para el periodo cardiaco medio, $RMSSD$, raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos RR sucesivos; IF_{HF} , frecuencia instantánea de los componentes de alta frecuencia; AMP_{HF} , amplitud instantánea del componente de alta frecuencia.

Los parámetros RRm , $RMSSD$ y AMP_{HF} mostraron valores medios significativamente más altos ($p < 0.0001$) durante la presencia de MRF en ambos grupos (Tabla 4.3). Los valores medios más altos para estos parámetros se obtuvieron en el grupo RCF durante MRF, mostrando significancia estadística ($p < 0.01$)

Tabla 4.3: Intervalo RR medio (RRm) y parámetros relacionados con la arritmia sinusal respiratoria evaluados durante los movimientos respiratorios fetales (MRF) y acinesia respiratoria fetal (ARF) para el grupo de Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y para el grupo Control.

	RCF (N=10)		Control (N=10)	
	MRF	ARF	MRF	ARF
RRm (ms)	444.1±19.8*†	420±30.8†	409.1±21.2*	385.8±22.1
$RMSSD$ (ms)	9.02±2.05*†	5.07±1.27	7.00±2.09*	3.96±1.31
AMP_{HF} (ms)	5.59±1.88*	3.06±2.07	4.47±1.67*	2.24±0.80
Frecuencia IF_{HF} (Hz)	0.76±0.05†	0.78±0.08†	0.82±0.04	0.87±0.05

Valores expresados como media \pm D.E.; Para la comparación estadística se utilizó el ln de los datos. *Diferencias Intra-sujetos ($p < 0.05$), MRF vs. ARF. †Diferencias Inter-sujetos ($p < 0.05$), RCF vs. Control con actividad respiratoria similar. Otras abreviaciones: $RMSSD$, raíz cuadrática media de diferencias de intervalos RR sucesivos; IF_{HF} y AMP_{HF} , frecuencia instantánea y amplitud de los componentes de alta frecuencia de las series de tiempo del periodo cardiaco.

para RRm y $RMSSD$ respecto a los valores medios del grupo Control durante la actividad respiratoria equivalente. El parámetro IF_{HF} no presentó diferencias significativas ($p > 0.05$) respecto a la condición respiratoria (MRF vs. ARF). Sin embargo, mostró diferencias significativas debidas al grupo (RCF vs. Control) ya que el valor medio de IF_{HF} para el grupo RCF fue más bajo. Las comparaciones estadísticas entre el grupo RCF y Control durante los MRF muestran que el valor medio RRm fue más alto ($p < 0.01$) en el grupo RCF.

Es importante reportar que los patrones de comportamiento fetal fueron evaluados a través de la cuantificación de los movimientos corporales del feto, estimados de la suma del tiempo acumulado con movimientos en una ventana de 30s (obtenido visualmente de los fotogramas del ultrasonido). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo RCF y el grupo Control ($p = 0.9$).

4.4. Discusión

Contrario a la disminución en la variabilidad del periodo cardiaco reportada para fetos con restricción del crecimiento por estudios previos [91, 92, 93, 94, 95], el principal hallazgo en este capítulo es que los fetos con restricción del crecimiento severa ($PFE < \text{percentil } 3$), que no muestran indicios de alteraciones hemodinámicas Doppler en particular, preservan la ASR y la actividad vagal durante la presencia de MRF y esto se caracteriza por medias más altas de RRm , $RMSSD$ y AMP_{HF} . El incremento de la ASR y de la actividad vagal también se observó en los fetos control. Además, durante la ARF los valores medios de $RMSSD$ y AMP_{HF} en el grupo RCF fueron similares a los observados en el grupo Control, pero la IF_{HF} fue ligeramente más bajo y el RRm más alto en el grupo RCF, sugiriendo una ASR sostenida y una actividad vagal incrementada incluso durante la ausencia de movimientos respiratorios. Por lo tanto, respecto a la pregunta de investigación del capítulo y teniendo en cuenta estas diferencias, se considera que la preservación de la ASR y de la actividad vagal juega un papel fisiológico importante en esta manifestación particular de la RCF.

Así, dado que el grupo RCF muestra una ASR más alta y valores medios del periodo cardiaco más altos durante los episodios de MRF, es interesante describir que esta respuesta puede indicar la activación de los centros respiratorios y una modulación colinérgica incrementada que puede considerarse como una estrategia de preservación útil para contrarrestar el escenario adverso generado por la patología. Esto a su vez podría implicar tanto un nivel alto de madurez funcional en comparación con los fetos control de edad gestacional similar, que ya ha sido

sugerido por otros estudios [95], o la preservación de la capacidad regulatoria cardiaca, mediada por el sistema nervioso autónomo para compensar el escenario adverso. Desde el punto de vista del autor, esta estrategia fisiológica puede tener como resultado un deterioro más lento del flujo de sangre a los órganos vitales, ocurriendo también en posible coincidencia con la manifestación de procesos inflamatorios observados durante la placentación anormal y la subsecuente restricción del crecimiento fetal [87].

Los fetos con restricción del crecimiento estudiados presentan muy bajo peso, lo cual permite reforzar que se presentó disfunción placentaria. Aunque a través del uso de los índices Doppler no es posible detectar estos daños, este escenario aún así debe implicar la necesidad fisiológica de incrementar la cantidad de nutrientes y oxígeno que se debe conseguir para mejorar la perfusión de los tejidos. En etapas posnatales este reto puede ser tratado en términos regulatorios normalmente vía la actividad del sistema nervioso central (SNC) y mediado por quimiorreceptores, incrementando con ello la ventilación y el gasto cardiaco, entre otras variables fisiológicas involucradas para adecuarse a las demandas metabólicas de los tejidos. Sin embargo, debido a la carencia de intercambio gaseoso pulmonar, las opciones antenatales están en contraste dirigidas principalmente a la regulación cardiaca y a la redistribución de flujo sanguíneo; manteniendo la perfusión de la placenta y de los órganos vitales a través del incremento del ritmo cardiaco, volumen sistólico o dilataciones vasculares específicas[84, 85, 22, 114]. Pero para mantener el flujo sanguíneo, el ritmo cardiaco fetal no puede ser muy alto de tal forma que se siga garantizando un adecuado retorno venoso. Por lo tanto, la actividad vagal podría actuar como un "freno" simpático, asegurando un

tiempo de llenado ventricular y gasto cardiaco apropiados. Esto a través de la ASR y su consecuente regulación del ritmo cardiaco. Así mismo se ha reportado que los MRF pueden también inducir efectos mecánicos en los flujos sanguíneos de las venas cava inferior, superior, pulmonar y umbilical [115, 116, 117, 118]. Estos efectos hemodinámicos de los MRF podrían ser generados por una alta presión intratorácica negativa, lo que propicie un gradiente toracoabdominal que mantenga el retorno venoso y consecuentemente el gasto cardiaco relacionado por medio del mecanismo de Frank-Starling, que parece combinado con la vasodilatación provocada localmente en la vena umbilical al extremo de la placenta [22].

Kiserud et al. [22] y *Rizzo et al.* [114] previamente han reportado una fracción reducida del gasto cardiaco combinado (gasto ventricular derecho e izquierdo) dirigido a la placenta en los fetos con restricción del crecimiento y hemodinámica anormal (IP AU >percentil 97.5 o IP AUt >percentil 95). Sin embargo, es interesante observar que en ambos estudios los fetos con restricción del crecimiento y sin alteraciones hemodinámicas (IP AU o IP AUt normal) presentaron fracciones similares de flujo sanguíneo dirigido a la placenta cuando fueron comparados con los fetos de crecimiento normal. Con base en estos estudios y los resultados presentes, se asume entonces que los fetos estudiados con restricción del crecimiento con hemodinámica Doppler normal preservan las interacciones cardiorespiratorias neurales y mecánicas, expresadas aquí básicamente a través del incremento del periodo cardiaco y de la ASR durante los MRF, lo que puede permitir regular el gasto cardiaco y la bien conocida distribución de flujos sanguíneos regionales principalmente a los órganos vitales [86]. En consecuencia, la ASR fetal podría

ubicarse como un mecanismo potencialmente involucrado en la conservación de estos flujos sanguíneos a través del proceso de redistribución sanguínea en la RCF. Para confirmar esta hipótesis se deberán realizar estudios posteriores que exploren la medición simultánea de la ASR fetal, la actividad respiratoria y las condiciones hemodinámicas.

Por otro lado, con relación a los hallazgos de este capítulo también es conveniente tomar en consideración la ‘vía colinérgica anti-inflamatoria’, la cual comprende interacciones neurales y no-neurales dependientes de acetilcolina que reducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias, previniendo lesiones en los tejidos y mejorando la supervivencia [119]. Varios estudios han investigado la relación entre la producción sistémica de citoquinas pro-inflamatorias y las variaciones del periodo cardiaco, particularmente con RMSSD y la potencia del componente de HF [120, 121, 122]. Algunos autores han concluido que dicha vía está relacionada inversamente con los mediadores inflamatorios [120]. De hecho, algunos estudios con fetos a término y neonatos han sugerido una actividad inflamatoria incrementada en los grupos con restricción del crecimiento [123]. Por tanto, si esta inflamación también ocurre en casos de RCF sin alteraciones hemodinámicas Doppler, podría similarmente estar afectando la actividad regulatoria vagal y generando una sensibilidad mayor a la rama vagal cardiaca que resulte en una conservación de la ASR y de la actividad vagal, nuevamente en coincidencia con el hallazgo del capítulo.

El incremento aquí encontrado en la ASR en los fetos con restricción del crecimiento durante la presencia de MRF concuerda con los resultados previos de fetos de alto riesgo, en los que se describió un incremento del índice RMSSD como una dinámica mejorada del ritmo sinusal fetal entre las semanas 31-35 [95]. No obstante, se considera que este incremento no implica necesariamente un escenario de maduración temprana, y que debe más bien ser observado como una estrategia fisiológica de compensación, mediada a través de la rama vagal como ya se describió. Por tanto, si la hipótesis de una perfusión mejorada es correcta, la adaptabilidad de estos fetos podría estar mejorada a través del mantenimiento o incremento del periodo cardiaco incluso en ausencia de movimientos respiratorios. Eventualmente, sin embargo, la capacidad de ofrecer una compensación regulatoria podría superarse y las alteraciones hemodinámicas serían evidentes. Esta última etapa de alteración explicaría los resultados obtenidos para el grupo de 36-40 semanas en el mismo estudio [95], en el que se reportan índices vagales disminuidos para fetos de alto riesgo en esa edad gestacional.

Otro hallazgo interesante del presente estudio fue que en ambos grupos (RCF y Control) fue posible identificar componentes de alta frecuencia durante la ARF, con una amplitud por encima de la resolución para la medición del periodo cardiaco durante la ARF, que no cambió su frecuencia instantánea durante los MRF (Tabla 4.3). Otros estudios experimentales realizados en fetos de corderos también han reportado patrones en los ritmos cardiacos semejantes a ASR en periodos donde no están presentes los MRF [124]. De la misma manera, algunos estudios han reportado patrones similares a los generados por la ASR al final de la apnea central en perros [125], y durante la contención de la respiración en humanos

adultos [37, 126]. Todos estos trabajos sugieren que los mecanismos periféricos asociados a variaciones de presión intratorácicas por si solos no explican la ASR. Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio también parecen aportar evidencia sobre el papel de un componente central en el origen de la ASR fetal.

4.5. Conclusión

Contrario al decremento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca reportado comúnmente durante la evolución de la restricción del crecimiento, los fetos con un peso por debajo del percentil 3, que a pesar de esta condición no mostraron evidencia de alteraciones hemodinámicas Doppler, manifiestan una preservación de la regulación autonómica cardiovascular caracterizada por incrementos en los valores de los índices de la ASR ($RMSSD$, AMP_{HF}) y la media del periodo cardiaco (RRm) durante los movimientos respiratorios fetales. Esto puede reflejar estrategias de compensación mecánica y central, que a su vez contribuyen a evitar la manifestación de las alteraciones hemodinámicas por medio de la conservación de los flujos sanguíneos a los órganos vitales.

La separación de los grupos de estudio sobre la base de la presencia de los MRF condujo a indicios concluyentes de las diferencias en la ASR y RRm . Estos sugieren que la manifestación de los MRF es una variable crítica cuando se estudian índices relacionados con la modulación vagal en fetos.

Desde el punto de vista de un sistema con osciladores débilmente acoplados se estableció que existe una ASR en los fetos con RCF con índices hemodinámicos Doppler normales entre las semanas 32-36 de gestación, lo que resulta interesante

si se tiene en cuenta que para frecuencias >0.6 Hz no se ha encontrado una dominancia en la dirección de la interacción en recién nacidos. Sin embargo, para establecer fehacientemente una direccionalidad se hace necesario desarrollar el análisis del acoplamiento cardioventilatorio para este grupo de fetos.

4.6. Limitaciones

La evaluación de la ASR por medio de las fluctuaciones del periodo cardiaco ha mostrado que proporciona un reflejo razonable del tono vagal cardiaco cuando se consideran algunas dependencias complejas [97]. Así la magnitud de la ASR depende de la frecuencia respiratoria y de la profundidad de la ventilación. Es importante mencionar que en el estudio realizado en este capítulo los resultados no mostraron diferencias en la frecuencia instantánea media entre la acinesia respiratoria fetal y los movimientos respiratorios, pero no se pudo establecer la intensidad del esfuerzo inspiratorio. Sin embargo, es poco probable que la pequeña cantidad de fluido fetal que se mueve a través del árbol bronquial cause un estiramiento que contribuya significativamente en la magnitud de la ASR fetal [98, 99]. Otro factor importante para dicha evaluación confiable de la ASR es tener frecuencias cardiacas al menos al doble de las frecuencias respiratorias para prevenir *aliasing* cardiaco [97]. Para los datos presentados, se encontró una relación mínima de 2:1 entre la frecuencia cardiaca y la respiratoria lo que disminuye las posibilidades de que este fenómeno haya ocurrido.

Aunque la coincidencia de una señal con complejos QRS fetales con una relación señal a ruido apropiada y la presencia de MRF por periodos mayores a

30s restringieron el número final de casos disponible para análisis, esa ventana de tiempo elimina diferencias potenciales que pudieran influir debido a la maduración o al estado fetal [107]. En consecuencia, se analizó un grupo muy selecto en términos de edad gestacional (32-37 semanas), peso estimado (< percentil 3) e índices hemodinámicos, y fue posible estudiar como es que la ASR modifica a la frecuencia cardiaca durante los MRF en el caso específico de RCF sin alteraciones hemodinámicas Doppler. Caso que a pesar de su relevancia por la morbilidad que tiene asociada [9, 10], no había sido evaluado a profundidad.

Evaluación del acoplamiento cardio-ventilatorio en fetos con restricción del crecimiento

Secciones

5.1. Introducción	44
5.2. Métodos	46
5.2.1. Sujetos	46
5.2.2. Conjunto de datos	47
5.2.3. Preprocesamiento	48
5.2.4. Procesamiento	50
5.2.5. Análisis estadístico	53
5.3. Resultados	54
5.4. Discusión	58
5.5. Conclusión	60

5.1. Introducción

El acoplamiento cardioventilatorio (ACV) es la sincronización o coordinación que se presenta entre la respiración y el sistema cardiovascular. Este efecto se puede apreciar cuando existe una alineación preferencial de los inicios inspiratorios en fases constantes respecto a los latidos cardiacos o, en otras palabras, en un ciclo respiratorio tienden a ocurrir un número entero similar de ciclos cardíacos y básicamente la siguiente inspiración coincide con el próximo ciclo cardiaco por iniciar [40, 127].

Tal como reportó *Raschke* [128], este fenómeno de acoplamiento fue visto por primera vez en animales en 1895 y en seres humanos en 1924. Desde entonces se han realizado múltiples estudios que reportan acoplamiento en mamíferos [64, 129, 127] y, a su vez, las investigaciones realizadas con adultos neurológicamente sanos han encontrado que este tipo de acoplamiento se presenta principalmente bajo condiciones de descanso o relajación [130, 40] y sedación [131, 132].

En los recién nacidos, que es una población cercana a la de interés en esta investigación, se han realizado estudios que buscan evaluar de manera simultánea la presencia de ACV y ASR. En el caso específico de prematuros se ha reportado evidencia de interacciones cardiorespiratorias asociadas con el ACV durante el 18 % del tiempo evaluado [133]. En otro estudio realizado en recién nacidos sanos se encontró evidencia de ICR asociadas a la ASR dependiente de la edad gestacional, siendo poco significativa al nacimiento y alcanzando su valor máximo al sexto mes del estudio [54]. Sin embargo, es importante resaltar en esta instancia que el fenómeno de ACV aún no ha sido estudiado en fetos a profundidad.

Las propuestas metodológicas actuales para el estudio del ACV plantean modelos de ICR desde el punto de vista de osciladores caóticos [53, 134] y sobre la base de estos modelos se han planteado nuevas técnicas para el análisis de series de tiempo bivariadas [135, 136]. También, se han propuesto métodos con enfoques diferentes para analizar las ICR [137, 138, 139], pero a la fecha no se ha realizado un análisis que permita determinar las ventajas de cada herramienta y tampoco se cuenta con algún precedente de estudio de ACV en fetos; escenario que presenta restricciones metodológicas evidentes desde el punto de vista de adquisición de las señales de interés.

Los fenómenos de ICR (ACV y ASR) se originan a partir de interrelaciones complejas entre diversos mecanismos, incluyendo el nivel central, la retroalimentación a través de barorreceptores arteriales y de receptores de estiramiento torácicos y pulmonares, así como los mecanismos no neurales intrínsecos al corazón [140, 127]. Y aunque la importancia fisiológica y los mecanismos de control asociados al fenómeno del ACV aún no han sido dilucidados, algunos autores han sugerido que, bajo el supuesto de que la ASR puede generar un beneficio en el intercambio gaseoso [50, 49], el ACV puede mejorar la relación ventilación/perfusión a través de la alineación de los latidos cardiacos respecto a los inicios inspiratorios, de tal forma que la actividad cronotrópica cardiaca se encuentra sometida a diferentes niveles de modulación vagal a través de la ASR [39].

Estos hallazgos justificarían la presencia simultánea de ACV y ASR en la vida extrauterina pero no en los fetos ya que no se presenta intercambio gaseoso a nivel pulmonar; sin embargo, se ha sugerido que la dependencia entre el ACV y la

ASR se puede esperar en cualquier escenario debido a las múltiples interacciones entre los dos ritmos [141]. Además se ha reportado que el ACV es un tipo de interacción más robusta, ya que persiste en edades avanzadas a diferencia de la ASR [128, 39], lo que puede sugerir que éste sea un tipo de interacción que también se genere previamente como resultado de una aparición más temprana del ritmo cardiaco [142]. Por lo tanto la hipótesis que se planteó es que los fetos sanos y con la patología presentan sincronía cardiorespiratoria en correspondencia con un acoplamiento cardioventilatorio.

5.2. Métodos

El estudio que se plantea en este capítulo utilizó como base el mismo grupo de registros descrito en el capítulo previo para la evaluación de la ASR. La diferencia principal radicó en que se seleccionaron subconjuntos de los grupos de RCF y Control, derivados de criterios de inclusión diferentes y necesarios para este estudio. En las secciones siguientes [5.2.1, 5.2.2] se especificarán estos criterios y las diferencias entre los conjuntos de datos utilizados.

5.2.1. Sujetos

El estudio desarrollado fue observacional, descriptivo y transversal, y también estuvo aprobado por el comité de ética local con el número (212250-3430031). Para conformar el grupo con RCF se registraron pacientes asistentes al Instituto Nacional de Perinatología (INPer), y para el grupo control, pacientes con embarazo de bajo riesgo del Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de

Estudios al Nacimiento (CimiGen). Los criterios de inclusión y exclusión para las pacientes registradas fueron detallados previamente en la sección 4.2.1 y en particular este estudio se complementó con el siguiente criterio de inclusión para los registros:

- Identificación visual del inicio de cada ciclo inspiratorio durante la presencia de MRF.

Dados estos criterios específicos de inclusión y exclusión, se contó con un subconjunto de 8 fetos en el grupo de RCF obtenido a partir de un grupo inicial de 83 pacientes registrados. A su vez, en el caso control de un conjunto de 51 pacientes registrados, con episodios coincidentes de MRF en las imágenes de ultrasonido y complejos QRS fetales visibles en el ECGA, se seleccionaron 8 fetos que coincidieran con las características generales y la edad gestacional de dichos fetos del grupo RCF. La Tabla 5.1 sintetiza los criterios utilizados y las características generales de los grupos RCF y Control que se estudiaron.

5.2.2. Conjunto de datos

Las imágenes de ultrasonido y los registros de ECGA fueron digitalizados con la metodología y sistemas descritos previamente en la sección 4.2.2.

Para este estudio también se generó un conjunto de datos simulados con base en las características de los registros reales, utilizando generadores de ECG que permitían ajustar variables relacionadas con la VFC de las simulaciones para obtener registros fetales con patrones cardiacos y respiratorios similares a los fetos de los grupos RCF y Control. La descripción formal de las características

Tabla 5.1: Características generales de los grupos de estudio, Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Control.

	RCF (N=8)	Control (N=8)	Valor P
Edad Materna (años)	32 ± 7.1	29.25 ± 6.3	0.17
Peso Materno(kg)	62.6 ± 8.4	65.6 ± 10.4	0.54
Altura Materna(cm)	156.8 ± 5.8	157.0 ± 7.4	0.96
Índice de masa corporal Materno ($\frac{kg}{m^2}$)	25.8 ± 2.5	26.7 ± 4.5	0.58
Edad gestacional* (semanas)	34.4 ± 2.4	34.8 ± 2.4	0.72
Peso Fetal Estimado (percentil)	< 3	> 10	
IP medio de Arterias Uterinas (percentil)	< 95	N†	
IP Arteria Cerebral Media (percentil)	> 5	N†	
IP Arteria Umbilical (percentil)	< 95	N†	
Índice Cerebro Placentario (percentil)	> 5	N†	
IP Ducto Venoso (percentil)	< 95	N†	
IP Istmo Aórtico (percentil)	< 95	N†	

Valores expresados como media ± D.E. o percentil de referencia. *Edad gestacional determinada a partir de la fecha del último periodo menstrual y confirmada por medición céfalo-caudal con US antes de 14 semanas de gestación. †El valor normal fue asumido de acuerdo al peso fetal estimado y la condición de bajo riesgo. El peso fetal estimado y los índices de pulsatilidad (IP) Doppler fueron medidos el mismo día que se realizaron los registros de electrocardiograma abdominal y la visualización de los movimientos respiratorios.

de las señales simuladas se documenta en la sección de procesamiento [5.2.4] de este capítulo.

5.2.3. Preprocesamiento

Se analizó el vector de tiempos de MRF con el fin de localizar segmentos de 30 s con presencia de movimientos respiratorios. Esta duración se estableció con base en el desarrollo del sistema nervioso central de fetos sanos, como sugirió *Higuchi et al.* [107], y de igual forma procurando mantener el mismo intervalo

de tiempo utilizado en la evaluación de la ASR (sección 4.2.3) para conseguir una equivalencia en la cuantificación de los dos tipos de ICR. Posteriormente a través de una búsqueda manual, fotograma a fotograma, se determinaron todos los inicios inspiratorios para el intervalo de 30 segundos seleccionado, teniendo en cuenta los patrones de movimientos anatómicos de la inspiración durante un MRF [143]. De esta forma se generó un nuevo vector de tiempos con base en la ubicación temporal de los fotogramas correspondientes a cada inicio inspiratorio dentro del segmento estudiado. Como consecuencia de la frecuencia de 29.9 cuadros por segundo, utilizada para la digitalización del ultrasonido, la resolución de este vector de tiempos con los inicios inspiratorios es de 33 *ms*.

Los registros de ECGA se procesaron con un algoritmo previamente validado [108] que permite la extracción de los complejos QRS fetales. Éste utiliza un método asistido basado en el análisis de patrones morfológicos y temporales que permiten detectar los complejos. Posteriormente, el algoritmo genera automáticamente la separación de las señales maternas y fetales a través de la detección temporal de las ondas R para ambos casos. Finalmente, las detecciones fueron revisadas y corregidas por un experto quien aseguraba la correcta ubicación temporal de las ondas R fetales.

Para los cálculos realizados en la sección de procesamiento fue necesaria la localización temporal de las ondas R del ECGF R_i y de los inicios inspiratorios I_j formando un vector de tiempos como el que se ilustra en la figura 5.1.

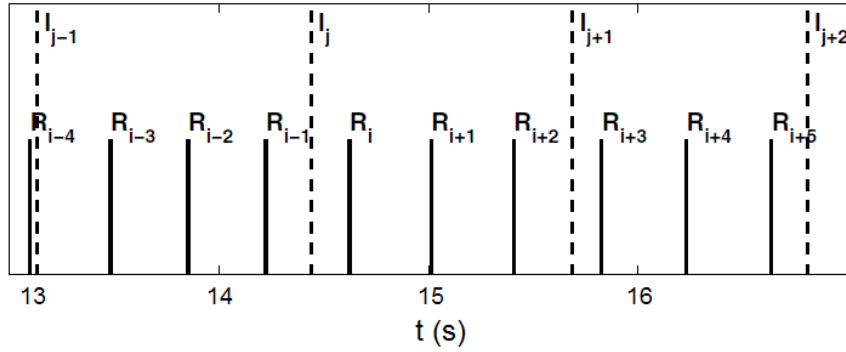


Figura 5.1: Marcadores temporales de las ondas R del ECG fetal R_i y de los inicios inspiratorios durante un movimiento respiratorio I_j determinado de forma visual a través de un análisis realizado fotograma a fotograma

5.2.4. Procesamiento

Para realizar el análisis y la cuantificación del ACV respecto a diferentes relaciones de coordinación $m : n$ (m : número de latidos cardiacos, n : número de ciclos respiratorios) se calcularon las distancias temporales entre los marcadores de las dos series de tiempo. Esta distancia se calculó entre los inicios inspiratorios y las ondas R sucesivas, de tal forma que se estableció una distancia relativa (ecuación 5.1), donde φ_i corresponde a la definición de la fase del ángulo de un oscilador en el intervalo $[0, n]$, y esta fase multiplicada por 2π es equivalente a la fase cíclica calculada a través de la transformada de Hilbert [144].

$$\varphi_i = \left(\frac{R_i - I_j}{I_{j+1} - I_j} + j \right) \bmod n \quad (5.1)$$

En la figura 5.2 se muestra un ejemplo de una sucesión de distancias relativas y cada punto representa la distancia temporal de una onda R al inicio inspiratorio que la precede. Estas distancias se calcularon para diferentes números de

ciclos respiratorios ($n = 1, 2, \dots$); a esta clase de representación se le denomina sincrograma [53]. En este estudio se buscó realizar una detección a través de la recurrencia de fases, y en este caso, se considera que un sincrograma contiene una secuencia con m líneas horizontales paralelas indicando una coordinación $m : n$, por lo que la distancia relativa φ_i de cada marcador de onda R tiene que ser aproximadamente la misma o de otra forma las líneas horizontales paralelas no se identificarían.

La recurrencia de fases puede ser utilizada para identificar secuencias coordinadas si la diferencia de fases entre la fase de la onda R $i + m$ y la fase de la onda R i se encuentra dentro de una tolerancia predefinida ε [144]. Para el estudio se evaluó el acoplamiento para ciclos respiratorios ($n = 1, 2, 3$) para garantizar que se presentaran muestras o eventos suficientes en el intervalo de 30 s y se utilizó una tolerancia $\varepsilon = 0,025$ para la evaluación del acoplamiento [138]. Para realizar la cuantificación se estableció el porcentaje o nivel de acoplamiento como la razón (también expresada como un porcentaje) entre el número de ondas R acopladas en un sincrograma y el número de ondas R totales del sincrograma para n ciclos respiratorios específicos en los segmentos de 30 s.

Además de los datos del grupo control y de RCF se generó un tercer grupo con base en un conjunto de datos simulados para las series de tiempo de interés, con el fin de evaluar el efecto de la aleatoriedad en el nivel de acoplamiento. Para esto se utilizó un generador de ECG basado en un modelo Gaussiano [145], que incluye variabilidad cronotrópica latido a latido, ASR, aceleraciones y desaceleraciones. De manera similar a las señales reales, se generaron datos simulados en intervalos de 30s y se estableció un rango similar al de los grupos reales para los ciclos

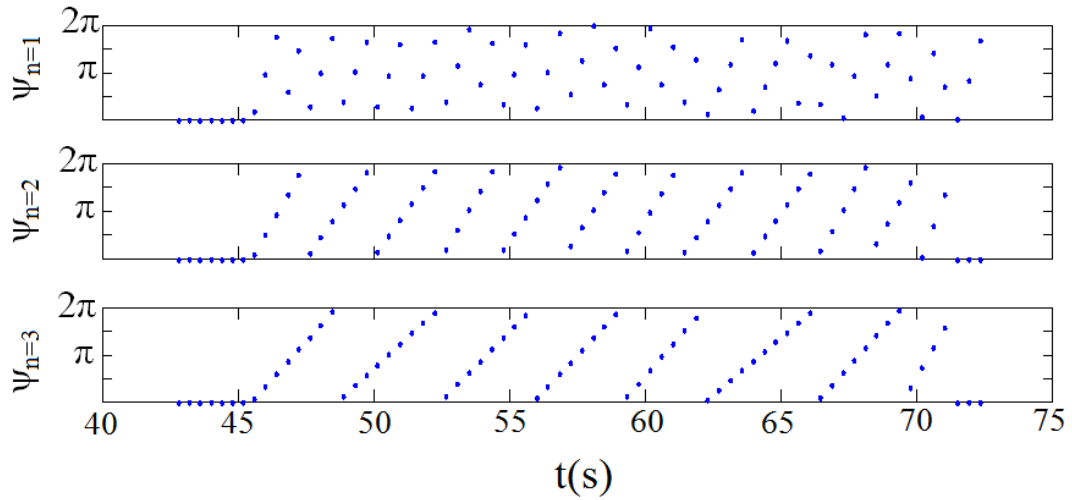


Figura 5.2: Ejemplos de sincrogramas generados de un caso control para 1, 2 y 3 ciclos respiratorios

respiratorios (36 a 54 respiraciones por minuto) y frecuencia cardiaca (130 a 166 latidos por minuto).

Con base en el generador descrito previamente se propuso de manera paralela analizar la relación entre la frecuencia de presencia de variabilidad en la frecuencia cardiaca y la proporción de acoplamiento. Para esto se generaron 4 grupos con 100 simulaciones de 30 s cada uno y con los siguientes criterios:

1. Grupo No VFC: En este grupo se simuló un comportamiento sin variabilidad de la frecuencia cardiaca. Para cada sujeto se generó de manera aleatoria una frecuencia cardiaca fija (escogida aleatoriamente en un rango de 130 a 166 latidos por minuto) y una frecuencia respiratoria fija (escogida aleatoriamente entre 36 y 54 respiraciones por minuto).

2. Grupo ASR: En este grupo se consideró ASR a través del modelado de los patrones respiratorios con el fin de modular la orientación del dipolo cardiaco durante la respiración [146]. La frecuencia respiratoria inicial se definió a través de una selección aleatoria entre 36 y 54 respiraciones por minuto.
3. Grupo AC5: En este grupo además de la ASR se agregaron aceleraciones y desaceleraciones equivalentes al 5% de la media de la frecuencia cardiaca fetal inicial [145]. La frecuencia cardiaca fetal inicial se determinó aleatoriamente para cada simulación con base en una distribución gaussiana entre 130 y 166 latidos por minuto.
4. Grupo AC10: En este grupo en complemento a la ASR se incluyeron aceleraciones y desaceleraciones equivalentes al 10% de la frecuencia cardiaca fetal inicial [145]. La frecuencia cardiaca fetal inicial se escogió de la misma manera que en el grupo anterior.

5.2.5. Análisis estadístico

Para los grupos simulados se utilizó una prueba de independencia χ^2 para determinar si existía o no una relación entre la proporción del ACV y el nivel de variabilidad de la frecuencia cardiaca. La prueba se realizó para evaluar la presencia de ACV calculado en los ciclos respiratorios $\{n = 1, 2, 3\}$.

En el caso de los grupos Control y RCF, debido al tamaño de la muestra, la frecuencia esperada fue menor a 5 en más del 20% de los casos. Por lo tanto se decidió evaluar la relación entre la proporción de acoplamiento y el grupo. De

igual forma esta metodología se aplicó para las proporciones de acoplamiento de cada sincrograma de acuerdo a los ciclos respiratorios $\{n = 1, 2, 3\}$.

5.3. Resultados

En la Tabla 5.2 se presentan los datos clínicos de los fetos estudiados al momento del nacimiento, mostrando diferencias significativas entre los grupos y confirmando el diagnóstico prenatal para el grupo de restricción del crecimiento. Como no se puede realizar una comparación directa entre los grupos únicamente por las diferencias en peso ($p = 0.001$), debido a que éste depende de la edad gestacional del recién nacido (36.5 ± 2.2 vs. 39.5 ± 0.5 semanas), fue necesario realizar una comparación con base en los percentiles, que también mostraron diferencia significativa entre los grupos de RCF y Control ($p = 0.001$).

Tabla 5.2: Características generales(media \pm DE) de los recién nacidos del grupo de Restricción del Crecimiento Fetal con índices hemodinámicos normales (RCF) y del grupo Control.

	RCF (N=8)	Control (N=8)	Valor P
Edad gestacional al nacimiento* (semanas)	36.3 ± 2.3	39.4 ± 0.5	0.008
Altura al nacimiento (cm)	44.5 ± 2.7	49.8 ± 2.2	0.010
Peso al nacimiento (g)	2114 ± 417	3264 ± 265	0.001
Percentil del peso al nacimiento (media)	6.1 ± 5.4	57.1 ± 18.4	0.001
Puntaje APGAR al 1' (rango)	7-9	8-9	
Puntaje APGAR al 5'(rango)	8-9	9	

*Edad gestacional determinada a partir del último periodo menstrual y confirmada por ultrasonido en modo B entre semanas 11-13.6

La distribución de género de los grupos (mujer/hombre) no mostró diferencias significativas teniendo en cuenta las proporciones 6/2 y 5/3, para los grupos RCF y Control, respectivamente.

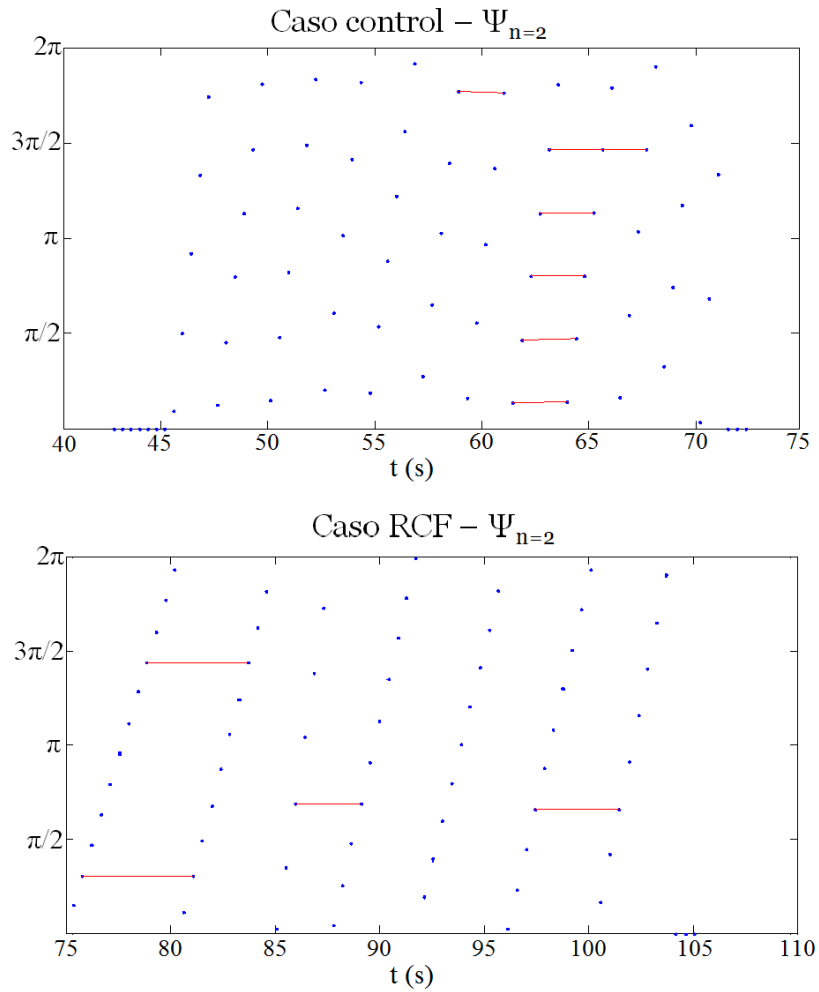


Figura 5.3: Sincrogramas donde se muestra la detección de acoplamiento cardioventilatorio para un caso del grupo control (arriba) y otro del RCF (abajo). Cada uno de los puntos de la figura representa la fase de una onda R respecto al inicio inspiratorio que la precede. Cuando la diferencia del valor de la fase es menor o igual que $\varepsilon = 0,0025$ con respecto al siguiente ciclo inspiratorio entonces se asume que hay acoplamiento cardioventilatorio y se señala a través de los puntos y líneas horizontales rojas en las figuras.

En la Figura 5.3 se presentan ejemplos de los sincrogramas obtenidos para $n = 2$ en un caso control y otro del grupo RCF después de aplicar el procedimiento descrito en la sección 5.2.4 a las series de tiempo para un caso del grupo Control y otro del grupo RCF. En color rojo se resaltan las ondas R (puntos) que presentan acoplamiento de fase para los dos casos y se trazó una línea paralela en color rojo para facilitar su visualización.

La figura 5.4 muestra los resultados del porcentaje de acoplamiento obtenido para todos los grupos en diferentes ciclos respiratorios, a través de una gráfica de intervalos de confianza. La prueba de χ^2 para $n = 1$, $n = 2$ y $n = 3$ arrojó una probabilidad de $p = 0,75$, $p = 0,38$ y $p = 0,69$ respectivamente. Para todos los casos se puede plantear que no existen diferencias entre el porcentaje de acoplamiento obtenido para cada fase analizada y el grupo de estudio.

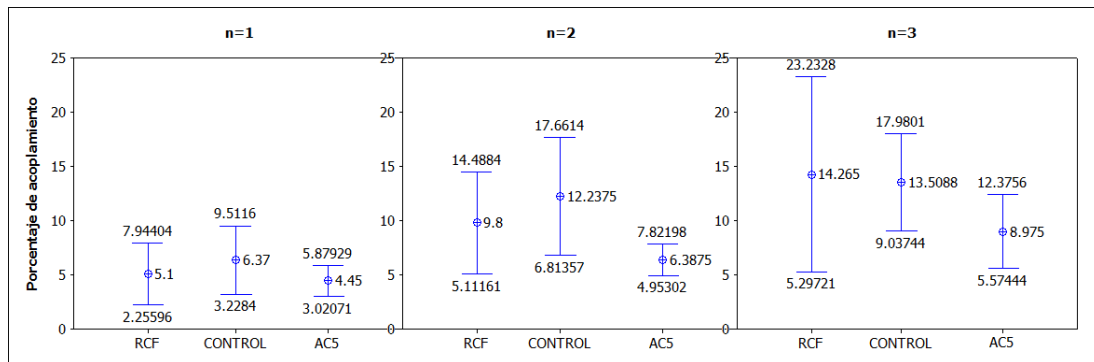


Figura 5.4: Porcentaje de acoplamiento cardioventilatorio expresado en función de la media y el intervalo de confianza al 95% para cada fase $n = 1, 2, 3$. RCF: Restricción del crecimiento fetal, AC5: 8 casos tomados aleatoriamente del grupo simulado con ASR y aceleraciones equivalentes al 5% de la frecuencia inicial.

La tabla 5.3 presenta la proporción de acoplamiento cardioventilatorio para los grupos simulados con y sin variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se pue-

de apreciar que en el caso de las frecuencias cardiacas y respiratorias fijas (sin variabilidad de la frecuencia cardiaca (No VFC)) la proporción de ACV es prácticamente nula y parece ir aumentando conforme se aumenta el nivel de VFC.

Tabla 5.3: **Proporción de acoplamiento para los grupos con y sin variabilidad, y para fases formadas por ciclos respiratorios $n = 1, 2, 3$.**

	No VFC (N=100)	ASR (N=100)	AC5 (N=100)	AC10 (N=100)	Valor P
n=1	2	67	75	83	<0.01
n=2	2	58	71	79	<0.01
n=3	5	63	84	86	<0.01

Valores expresados como frecuencia de sujetos con presencia de acoplamiento; Se obtiene evidencia suficiente para afirmar que la proporción del acoplamiento está directamente relacionada con la presencia de variabilidad. Estos hallazgos se mantienen para todas las fases n analizadas.

No VFC: Sin variabilidad, ASR: Arritmia Sinusal respiratoria, AC5: ASR y aceleraciones del 5% de la frecuencia inicial, AC10: ASR y aceleraciones del 10% de la frecuencia inicial

Los resultados obtenidos, $p < 0.01$ en todos los casos, nos permiten afirmar que la proporción del acoplamiento está directamente relacionada con la presencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Adicionalmente en la tabla 5.4 se muestran los resultados del análisis de independencia exclusivamente para los diferentes niveles de variabilidad, encontrando nuevamente indicios suficientes ($p < 0.05$) de la relación que existe entre el aumento de la VFC y el correspondiente aumento de la proporción del ACV.

Tabla 5.4: **Proporción de acoplamiento para grupos con diferentes niveles de variabilidad para las fases formadas por ciclos respiratorios $n = 1, 2, 3$.**

	ASR (N=100)	AC5 (N=100)	AC10 (N=100)	Valor P
n=1	67	75	83	0.033
n=2	58	71	79	0.005
n=3	63	84	86	0.00008

Valores expresados como frecuencia de sujetos con presencia de acoplamiento. Se obtienen indicios suficientes para afirmar que la proporción del acoplamiento está directamente relacionada con el nivel de variabilidad. Estos hallazgos se mantienen para todas las fases n analizadas.

ASR: Arritmia Sinusal respiratoria, AC5: ASR y aceleraciones del 5% de la frecuencia inicial, AC10: ASR y aceleraciones del 10% de la frecuencia inicial

5.4. Discusión

El principal hallazgo de este capítulo es que se encuentran indicios de acoplamiento cardioventilatorio en fetos entre las semanas de gestación 32 a 36, radicando su importancia en que este tipo de interacción cardiorespiratoria parece no haber sido reportada en ningún escenario fetal.

Los grupos estudiados incluyeron fetos sanos (Control), fetos con restricción del crecimiento sin alteraciones hemodinámicas (RCF) y señales sintéticas generadas a través de modelos previamente validados que basaban sus frecuencias respiratorias y cardiacas en valores similares a los casos reales. Los tres grupos presentaron valores similares en el porcentaje de acoplamiento obtenido durante los registros, probablemente descartando alguna relación entre el grado de ACV y la patología estudiada. Sin embargo, de manera consistente en los tres grupos se encontraron valores un poco más altos al realizar el análisis de recurrencia de

fases con 3 ciclos respiratorios, obteniendo valores medios cercanos al 15% en los datos reales y al 9% en los datos simulados. Este 15% obtenido en los datos reales es muy cercano al 18% reportado previamente para interacciones cardio-respiratorias asociadas a ACV en recién nacidos prematuros [133]. El origen de este grado de ACV no se puede determinar, así como no se puede descartar su fundamento estocástico, pero lo relevante es que fue sugerido por la simulación y confirmado por los datos reales en el mismo rango de frecuencias, de manera independiente al estado o patología del feto. Así podría ser un fenómeno que se presenta como resultado del rango de trabajo de los osciladores en combinación con la VFC.

Debido al tamaño de la muestra para estos grupos $n = 8$ se dificulta establecer la proporción del fenómeno de ACV. Sin embargo, al verificar estadísticamente que el porcentaje de acoplamiento de las series sintéticas es similar con los porcentajes de acoplamiento reales, fue viable considerar que se podía realizar una evaluación de la proporción con base en una muestra mayor de señales sintéticas. Esta evaluación evidenció que la proporción de acoplamiento está estrechamente relacionada con el nivel de variabilidad, aumentando también conforme aumentaban las aceleraciones en las señales simuladas. Al igual que con el porcentaje de ACV, la proporción alcanzó sus valores más altos al realizar el análisis de recurrencia de fases con 3 ciclos respiratorios, por lo que se podría sugerir que para estudios cortos (30) de interacciones cardiorespiratorias el número de ciclos apropiados es $n = 3$.

Se ha sugerido que la dependencia entre el ACV y la ASR se puede esperar en cualquier escenario debido a las múltiples interacciones entre los dos ritmos [141].

Aquí esto fue corroborado a través de las señales simuladas, donde se identificó que la proporción del ACV depende de la ASR.

5.5. Conclusión

Se encontró evidencia de acoplamiento cardioventilatorio en fetos con 32 a 36 semanas de gestación y el porcentaje o proporción de este acoplamiento fue similar entre fetos con restricción del crecimiento sin alteraciones hemodinámicas y el grupo control.

El grado de acoplamiento en las señales sintéticas presenta un comportamiento similar al de las señales reales, por lo que se podría considerar como un método de análisis viable para evaluar diferentes factores o escenarios fetales de interacciones cardiorespiratorias.

A través de la simulación con las señales sintéticas se pudo determinar que la proporción de ACV aumenta con el nivel de variabilidad. Lo que refuerza el hallazgo de ACV en los grupos fetales estudiados al haber previamente determinado que también existe ASR en los mismos (Capítulo 4).

Para el caso fetal y con segmentos de 30 s el número de ciclos que parece ser más adecuado para determinar el grado o presencia de acoplamiento cardioventilatorio es $n=3$.

Conclusiones

Este trabajo planteó una estrategia que permitió la evaluación del neurodesarrollo de fetos con restricción del crecimiento a partir del análisis de las interacciones cardiorespiratorias, partiendo del supuesto que cualquier tipo de relación que se presente entre los movimientos respiratorios y el ritmo cardiaco del feto está reflejando madurez en el desarrollo neurosensorial y neuromotor. Para analizar estas interacciones desde el punto de vista de osciladores y las influencias que ejercen entre sí, fue necesario adaptar metodologías, que permitieran cuantificar el efecto de la modulación de la respiración sobre el ritmo cardiaco (ASR) y la sincronía entre el sistema cardiovascular y la respiración (ACV), en un escenario complejo como es el fetal. En éste las variables de interés son secundarias y se obtienen a partir del procesamiento de registros de difícil adquisición como el ECG abdominal y los MRF obtenidos a través de ultrasonido. No obstante las dificultades metodológicas, el principal hallazgo de este trabajo de investigación es la evidencia de ASR y de ACV en fetos con restricción del crecimiento pero con índices hemodinámicos Doppler normales entre las semanas 32 y 36 de gestación.

Específicamente estos fetos manifiestan una preservación de la regulación autonómica cardiovascular caracterizada por incrementos en los valores de los índices de la ASR ($RMSSD$, AMP_{HF}) y la media del periodo cardiaco (RRm)

durante los movimientos respiratorios fetales. Lo que podría reflejar estrategias de compensación mecánica y central, que a su vez contribuyen a evitar la manifestación de las alteraciones hemodinámicas por medio de la conservación de los flujos sanguíneos a los órganos vitales.

Otra deducción importante para la evaluación de la arritmia sinusal respiratoria fetal es que la separación de los grupos de estudio con base en la presencia de MRF condujo a indicios concluyentes de las diferencias en la ASR y RRm . Sugiriendo que la manifestación de los MRF es una variable crítica cuando se estudian índices relacionados con la modulación vagal en fetos.

En cuanto al acoplamiento cardioventilatorio la evidencia encontrada sugiere que su porcentaje o proporción fue similar entre los fetos con restricción del crecimiento sin alteraciones hemodinámicas y el grupo control. Además, el grado de acoplamiento en las señales sintéticas estudiadas presentó un comportamiento similar al de las señales reales, por lo que este tipo de simulaciones se podría considerar como un método de análisis viable para evaluar diferentes factores o escenarios fetales de interacciones cardiorespiratorias.

A través de la evaluación de las señales sintéticas también se pudo determinar que la proporción de ACV aumenta con el nivel de variabilidad en los osciladores. Lo que refuerza el hallazgo de ACV en los grupos fetales estudiados al haber previamente determinado que también existe ASR en los mismos.

6.1. Perspectivas

Las limitaciones y los interrogantes que se plantearon durante el desarrollo de este trabajo permiten sugerir las siguientes líneas de investigación a futuro, que podrían ayudar a complementar el conocimiento sobre la restricción del crecimiento fetal y de la gestación en general.

Evaluación de las ICR a lo largo de la gestación en fetos de bajo riesgo:

Bajo el marco metodológico actual las ICR podrían reflejar una evolución favorable en el neurodesarrollo fetal. En este orden de ideas, sería muy importante evaluar la ASR y el ACV a lo largo de la gestación con el fin de determinar el inicio, cómo es la evolución de estas interacciones y su relevancia como indicador de bienestar fetal.

Evaluación de las ICR durante la evolución de la RCF

Las ICR en los fetos con RCF sin alteraciones hemodinámicas parecen evidenciar una estrategia compensatoria que les da la oportunidad de contender con un escenario adverso, probablemente utilizando la ASR como un mecanismo de regulación que les permite optimizar el gasto cardiaco [147]. En un escenario cambiante desde el punto de vista hemodinámico como lo es la RCF, surgen interrogantes relacionados con la proporción de las ICR en escenarios posteriores de la patología donde se comienzan a perder estos mecanismos de regulación o incluso si la misma proporción de las ICR pudiera establecerse como una variable de apoyo en el monitoreo de la transición entre estas fases.

Relación de las ICR con el índice cerebro placentario: El índice cerebro placentario permite una detección temprana de alteraciones hemodinámicas en fetos con RCF que cubre el vacío temporal que se tiene con el patrón hemodinámico de la arteria umbilical, que solo presenta aumentos en el índice de pulsatilidad cuando ya la placenta ha alcanzado una insuficiencia del 50 % [87]. Si se plantea que las ICR son indicadores relacionados con mecanismos intrínsecos de preservación de la regulación autonómica en fetos con RCF, posiblemente los parámetros de ASR y ACV podrían correlacionarse con la evolución del ICP a lo largo de las diferentes fases de la patología.

Establecer la direccionalidad de las interacciones cardiorespiratorias en fetos: En los recién nacidos se ha demostrado que no existe una direccionalidad entre los dos tipos de ICR y que ésta se va presentando gradualmente conforme aumenta la edad [54]. Sería muy interesante evaluar si existe algún tipo de direccionalidad en el caso fetal, y en este trabajo por las restricciones ligadas a la duración de los segmentos de tiempo con coincidencias no fue posible utilizar otro tipo de herramientas matemáticas que permitieran esta evaluación [135]. En estudios futuros podrían realizarse registros de larga duración que permitan ampliar estas ventanas de tiempo con coincidencias entre las dos señales.

Proporción de los MRF en RCF: El estudio de la proporción de los MRF durante la evolución de la RCF podría constituir un indicador del nivel de regulación autonómica, debido a que la presencia y ritmo de los MRF implican integridad neuromuscular y madurez de los mecanismos involucrados, tal como sí se ha reportado para fetos de bajo riesgo [107].

Control del gasto cardiaco: Los resultados de este trabajo permiten asumir que los fetos con RCF con hemodinámica Doppler normal podrían estar preservando las interacciones cardiorespiratorias neurales y mecánicas, expresadas a través del incremento del periodo cardiaco y de la ASR durante los MRF, con la consecuente regulación del gasto cardiaco y la distribución de flujos a los órganos vitales. Para confirmar esta hipótesis se deben realizar estudios donde se mida de manera simultánea la ASR fetal, los MRF, las condiciones hemodinámicas y las ICR.

APÉNDICE A

Artículo



Respiratory sinus arrhythmia in growth restricted fetuses with normal Doppler hemodynamic indices

R. Arias-Ortega^{a,b,*}, J.C. Echeverría^c, M. Guzmán-Huerta^d, L. Camargo-Marín^d, M.J. Gaitán-González^a, H. Borboa-Olivares^d, E. Portilla-Islas^b, S. Camal-Ugarte^e, C. Vargas-García^{e,1}, M.R. Ortiz^c, R. González-Camarena^{a,*}

^a Laboratorio de Investigación en Fisiología Humana (LIFH), Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAM-I), 09340 México D.F., México

^b Programa de Doctorado en Ingeniería Biomédica, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, UAM-I, 09340 México D.F., México

^c Ingeniería de Fenómenos Fisiológicos Perinatales, Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM-I, 09340 México D.F., México

^d Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal, del Departamento de Medicina Fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), 11000 México D.F., México

^e Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen), 09890 México D.F., México

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 May 2015

Received in revised form 9 November 2015

Accepted 13 November 2015

Keywords:

Fetal growth restriction
Respiratory sinus arrhythmia
Heart rate variability
Autonomic vagal activity
Fetal breathing movements

ABSTRACT

Background: The autonomic behavior of growth-restricted fetuses at different evolving hemodynamic stages has not been fully elicited.

Aim: To analyze the respiratory sinus arrhythmia (RSA) of growth-restricted fetuses that despite this severe condition show normal Doppler hemodynamics.

Subjects: 10 growth-restricted fetuses (FGR group) with normal arterial pulsatility indices (umbilical, uterine, middle cerebral, ductus venosus and aortic isthmus), and 10 healthy fetuses (Control group), 32–37 weeks of gestation.

Method: B-mode ultrasound images for visualizing fetal breathing movements (FBM) or breathing akinesis (FBA), and the simultaneous RR-interval time series from maternal abdominal ECG recordings were obtained. The root-mean-square of successive differences of RR-intervals (RMSSD) was considered as a RSA-related parameter among the instantaneous amplitude of the high-frequency component (AMP_{HF}) and its corresponding instantaneous frequency (IF_{HF}), both computed by using empirical mode decomposition. Mean fetal heart-periods and RSA-related parameters were assessed during episodes of FBM and FBA in 30 s length windows.

Results: FGR and Control groups presented RSA-related fluctuations during FBM and FBA. Also, both groups showed significant higher ($p < 0.001$) values for the mean heart-period, RMSSD and AMP_{HF} during FBM. No-significant differences ($p > 0.05$) were found for the IF_{HF} regardless of breathing activity (FBM vs. FBA).

Conclusion: Growth-restricted fetuses without evident hemodynamic compromise exhibit a preserved autonomic cardiovascular regulation, characterized by higher values of RSA and mean heart-period in the presence of FBM. This physiological response reflects a compensatory strategy that may contribute to preserve blood flow redistribution to vital organs.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Fetal Growth Restriction (FGR) is an evolving circulatory entity [1–4] and, occasionally, in the first stages it is manifested even when there is no evidence of hemodynamic alterations in the Doppler evaluation [5,6]. Despite this apparent normal hemodynamic state in FGR, adverse perinatal outcomes that are linked to an abnormal fetal brain

development are still identified [7,8], indicating the importance to explore the fetal physiological responses that operate during such scenarios.

An altered autonomic cardiac regulation, as inferred by linear and non-linear analysis of the heart-period fluctuations, has been associated with FGR [9–11]. These analyses revealed a decreased heart-period variability and less chaotic dynamics, suggesting an impaired fetal autonomic state [12,13]; however, the knowledge of autonomic behavior at different evolving hemodynamic stages in growth-restricted fetuses has not been fully elicited.

Among fetuses with high-risk for placental insufficiency or intra-uterine growth restriction, Govindan et al. [14] found that the heart-rate control mechanisms mature earlier than in low-risk fetuses. Indeed, these authors report that time-domain indices related to the vagal

* Corresponding authors at: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa División de Ciencias Biológicas y de la Salud Departamento de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Investigación en Fisiología Humana, Av. San Rafael Atlixco 186, C.P. 09340 Iztapalapa, México D.F., México. Tel.: +52 55 58044734.

E-mail addresses: ronald.arias@gmail.com (R. Arias-Ortega), rgc@xanum.uam.mx (R. González-Camarena).

¹ Author deceased, May 9, 2013.

activity and respiratory sinus arrhythmia (RSA), measured as the root-mean-square of successive RR-interval differences (RMSSD) and the fraction (pNNx) of normal-to-normal (NN) RR-intervals [15,16], were elevated for the group of high-risk fetuses at 31–35 weeks; by contrast, the same indices from low-risk fetuses at 27–30 weeks and at 36–40 weeks were similar or declined, respectively.

As part of the autonomic studies, the vagal-driven RSA has been studied in healthy fetuses taking advantage of the intermittent manifestation of fetal breathing movements (FBM) [17–22]. All these studies have confirmed a similar fetal behavior of the RSA to that showed by adults, i.e. an increment in both the mean heart-period and its variability in the presence of FBM, indicating strengthened parasympathetic influences. However, studies analyzing RSA in fetuses that despite having severe growth restriction show normal Doppler hemodynamics have not been reported. A question then is if the RSA in this group of fetuses behaves different to that shown by low-risk and normal-growth fetuses. Here, we hypothesized that, as a result of central adaptations generated by the adverse fetal conditions and the lack of Doppler alterations, there exist differences in the RSA-related fluctuations between fetuses with this pathology and healthy fetuses that become discernible during the expression of FBM.

Consequently, our study aim was to analyze the RSA during the manifestation of FBM by fetuses presenting growth restriction below 3rd centile and normal Doppler blood flow pulsatility indices. Similarly, we show that, using the analysis of both temporal and time-frequency RSA related parameters, it is possible to obtain relevant information associated with the autonomic regulation in fetuses with growth restriction; thereby, providing new information of fetal adaptations to such condition.

2. Methods

2.1. Subjects

Pregnant women from two medical institutions specialized in obstetric and perinatal care of Mexico City (~2240 m over sea level, barometric pressure ~590 mm Hg) were invited to participate as volunteers in the present study. All patients received information related to the goals and methodological design of the study, and once accepted they signed an informed consent. The study was observational, descriptive and transversal, and it was approved by local ethics committee with the number (212250-3430031).

At the National Institute of Perinatology (INPer), attendees for regular clinical surveillance having hemodynamic Doppler blood flow velocity studies were considered to undergo an US image video in B-mode for FBM visualization and a maternal abdominal ECG (AECG) data collection. Pregnant patients with clinical obstetric risk factors that covered the following criteria were assigned to conform a FGR group: a) residents in Mexico City, or other location at similar altitude; b) singleton fetuses with gestational age based on crown–rump length measurement before 14 weeks of gestation or on a reliable date of the last menstrual period; c) estimated fetal weight (EFW) under the 3rd centile, calculated by biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length [23]; d) normal Doppler blood flow pulsatility indices in accordance with reference values [24–28] defined as follows: mean uterine arteries, UtA-PI, <95th centile; middle cerebral artery, MCA-PI, >5th centile; umbilical artery, UA-PI, <95th centile; cerebroplacental ratio, CPR = MCA-PI/UA-PI, >5th centile; ductus venosus, DV-PI, <95th centile; and aortic isthmus, AoI-PI, <95th centile; e) visible fetal QRS complexes observed in the AECG; f) episodes of FBM while collecting AECG data. Exclusion criteria were for those volunteers with an obstetric history of maternal smoking, alcohol or drugs consumption, the use of medication that may alter the fetal autonomic state, sepsis, diabetes, chronic disease and the clinical evidence of structural and chromosomal abnormalities detected prenatally and confirmed after birth. Given the specified criteria, 10 fetuses (6

females), from a set of 83 recorded patients, were then incorporated for the FGR group.

To define a Control group, studies of B-mode US images for FBM visualization and maternal AECG recording were also practiced on patients that attended the Center for Maternal and Child Research of the Birth Group Studies (CIMIGen). Inclusion criteria for this group were as follow: a) singleton pregnancy and normal growth, as determined by at least three periodic US biometric measurements that included the first trimester; b) low obstetric risk, evaluated through obstetric history; c) normal fetal biophysical profile (>8) and; d) normal EFW (>10th and <90th centile) [23]. Clinical normality of the Control group was confirmed after birth through physical exploration and neonatal weight and height. From a set of 51 recorded patients, having coincident episodes of FBM on the ultrasound images and visible fetal QRS complexes on the AECG data, 10 fetuses (5 females) were thus selected to match with the general characteristics and the gestational age of the above FGR group. Table 1 synthesizes the used criteria and general characteristics of both studied groups, FGR and Control.

2.2. Dataset

The fetal ultrasound images and AECG recordings were obtained, between 8:00 and 10:00 a.m. h during three periods each lasting 10 min, to seek for simultaneous FBM episodes and detectable fetal QRS complexes.

Aiming to track FBM and body movements, B-mode US images were acquired by positioning the transducer on the maternal abdomen so that the images corresponded to the sagittal plane of the fetus. A GE Voluson E8 scanner (General Electric Medical Systems, Zipf, Austria) was used to obtain ultrasound images and these were stored in a DVD recorder. US frames corresponding to the start and end of each FBM registration period were selected to generate a vector of FBM time occurrences that was synchronized with the corresponding AECG data.

For the AECG recording, the mothers kept the semi-Fowler's position and a set of three Ag/Cl exploratory electrodes was placed: one of these in the pubis and the others in the left and right paraumbilical sides of the maternal abdomen, trying to form an equilateral triangle of 20 cm side. Additionally, a reference electrode was placed on the right leg. Based on this array we explored three bipolar and three monopolar leads. The electrodes were connected to a lead selector and then to Nihon Kohden AB-621G bioamplifiers. The AECG signals were digitized with the BIOPAC MP100 system using a sampling frequency of 1000 Hz to obtain heart-period time series with a resolution of 1.0 ms. The two leads with better signal-to-noise ratio for fetal QRS complexes were visually displayed and recorded.

Table 1

General characteristics of the study groups, fetal growth restriction (FGR) and control.

	FGR (n = 10)	Control (n = 10)	p-Value
Maternal age (years)	32.9 ± 6.6	30.2 ± 5.9	0.10
Weight (kg)	64.2 ± 8.9	66.4 ± 1.9	0.59
Height (cm)	158.1 ± 6.5	157.1 ± 6.9	0.76
Body mass index (kg/m ²)	26.0 ± 2.4	27.0 ± 4.2	0.47
Gestational age ^a (weeks)	34.4 ± 2.6	34.2 ± 2.6	0.87
Estimated fetal weight (centile)	<3rd	>10th	
Mean uterine arteries PI (centile)	<95th	N ^b	
Middle cerebral artery PI (centile)	>5th	N ^b	
Umbilical artery PI (centile)	<95th	N ^b	
Cerebroplacental PI ratio (centile)	>5th	N ^b	
Ductus venosus PI (centile)	<95th	N ^b	
Aortic isthmus PI (centile)	<95th	N ^b	

Values expressed as mean ± SD or reference centile.

^a Gestational age determined from the date of the last menstrual period and confirmed by US crown–rump length measurement before 14 weeks of gestation.

^b Normal value was assumed in accordance with the estimated fetal weight and low-risk condition. Estimated fetal weight and vascular Doppler pulsatility indices (PI) were measured at the same day of the abdominal electrocardiogram and breathing movement visualization.

2.3. Preprocessing

The FBM time vector was analyzed to locate 30 s segments with the presence of breathing movements and other 30 s segments of fetal breathing akinesis (FBA). Since the fetus depends on a placental gas exchange, here we prefer to use the term fetal breathing akinesis to remark the absence of breathing movements, instead of the common name of “apnea” that usually affects the human pulmonary gas exchange in the extrauterine life. The length of 30 s to identify FBM was established by considering the development of the central nervous system in healthy fetuses as suggested by Higuchi et al. [29].

The AECG recordings were processed through a previously validated algorithm [30] that allows the extraction of fetal QRS complexes. This is an assisted method based on the analysis of temporal and morphological patterns to detect such complexes. Afterwards, the algorithm automatically generates the separation of maternal and fetal signals through a temporal detection of the R waves for both cases. Subsequently, the detections are reviewed and corrected by an expert who ensures the proper separation and generation of the beat-to-beat fetal heart-period (RR-interval) time series.

2.4. Processing

Given that time indices are less sensitive to changes in the length of the heart-period time series [31], the mean values of the fetal heart-period (RR_m) and RMSSD were used as temporal indices for assessing the RSA and vagal activity [15], using a 10 s moving window with a beat-to-beat overlapping along the complete time series.

For obtaining additional RSA-related parameters from the heart-period time series, it was decided to use the empirical mode decomposition (EMD), which is adequate to analyze short segments of non-stationary time series. EMD provides oscillatory functions with varying amplitude and frequency known as the intrinsic mode functions. From these functions both the instantaneous amplitude and instantaneous frequency are derived using the Hilbert Transform [32,33]. Conveniently, the bases of this decomposition are adaptably derived from the data, rather than being defined a priori using a collection of orthogonal functions [32]. Thus, for each beat-to-beat RR interval time series, the instantaneous frequency (IF_{HF}) series, expressed in Hz, and the instantaneous amplitude (AMP_{HF}) series, expressed in ms, of the high-frequency components (HF) were obtained. Only the oscillatory functions with frequencies above 0.5 Hz were considered as HF because the central frequency of RSA is related to the respiratory rate [34], which for fetal cases was assumed within a range of 30 to 90 breathing movements per minute (0.5–1.5 Hz) [35]. Visual assessment of the mean respiratory rate was also performed by analyzing the ultrasound video frames and taking into account the number of complete respiratory cycles and duration of the FBM segments. For each beat-to-beat heart period time series of 10 min duration, two windows of 30 s were chosen, one with FBM and the other during FBA.

2.5. Statistics

Given the number of cases of the Control and FGR groups, all parameters were transformed by natural logarithm to foster normality. Subsequently, it was performed a two factor analysis of variance for repeated measures followed by a Tukey–Kramer multiple comparison test; using for the within-subjects factor the breathing activity (FBM vs. FBA), and for the between-subjects factor the group membership (FGR vs. Control). A paired t-test was also performed to compare between the mean IF_{HF} obtained through the EMD method and the respiratory rates calculated visually from the ultrasound videos.

Table 2

General characteristics (mean ± SD) of the newborns from the fetal growth restriction normal hemodynamic indices (FGR) and the control group.

	FGR (n = 10)	Control (n = 10)	p-Value
GA at delivery (weeks) ^a	36.5 ± 2.2	39.5 ± 0.5	0.005
Birth height (cm)	44.9 ± 2.7	50.0 ± 2.1	0.004
Birth weight (g)	2177 ± 426	3291 ± 257	0.001
Birth-weight centile (mean)	7.7 ± 5.7	58.3 ± 17.3	0.001
APGAR score at 1' (range)	7–9	8–9	
APGAR score at 5' (range)	8–10	9–10	

^a GA, gestational age determined from the date of the last menstrual period and confirmed by a B-mode ultrasound in week 11–13.6th.

3. Results

In Table 2, clinical outcome data of the newborns is presented, where significant differences between groups at birth confirm the prenatal diagnosis of growth restriction. As a direct comparison between the two groups cannot be established solely by differences in weight ($p = 0.001$), because this may depend on the gestational age of the newborn (36.5 ± 2.2 vs. 39.5 ± 0.5 weeks), it was necessary to make a comparison based on percentiles which also showed significant differences between the FGR and Control group ($p = 0.001$). The groups' sex distributions (female/male) gave non-statistical differences regarding the proportions of 6/4 and 5/5, for FGR and Control, respectively.

In Fig. 1 we present time series examples of one case from the Control group and another from the FGR group after applying the procedure described in Section 2.4 to the corresponding beat-to-beat heart-period time series. Note the visual similarity between the Control and the FGR cases on the behavior of the time series. Whereas a clear increment of the mean values for the heart-period (RR_m), RMSSD and AMP_{HF} during the presence of FBM is identified, the variations in IF_{HF} (~0.6 to 1.0 Hz) coincide with the expected fetal respiratory rate regardless of the manifestation of breathing movements.

The paired t-test performed for assessing the mean IF_{HF} showed no statistical differences between the EMD and the visual estimation of the FBM frequency ($p = 0.63$), allowing us to identify that the frequency calculated using the EMD was related to the actual respiratory rate of the fetus, and thus finding a good performance of the EMD in the segments where the IF_{HF} was corroborated. The intrinsic mode functions of high frequency indicated a fetal breathing activity between 0.6 and 0.9 Hz, with a mean IF_{HF} around 0.77 and 0.84 Hz for the FGR and the Control group, respectively.

Fig. 2 depicts the groups' individual responses of the mean heart-period (RR_m) and RSA parameters (RMSSD and AMP_{HF}) during FBA and FBM. Table 3 provides the mean values of the same parameters associated with the FGR and Control group. For all ten fetuses the RMSSD and the AMP_{HF} values increased in response to the FBM, regardless of the FGR or Control group. For the RR_m response up to eight fetuses in each group also showed an increment.

The parameters RR_m, RMSSD and AMP_{HF} showed significant higher ($p < 0.0001$) mean values during the presence of FBM, in both groups (Table 3). The highest mean values for these parameters were for the FGR group during FBM, showing statistical significance ($p < 0.01$) for RR_m and RMSSD with respect to the Control mean values, at the same breathing activity. Regarding the IF_{HF} parameter, it presented no significant differences ($p > 0.05$) with respect to the breathing condition (FBM vs. FBA). However, it did show significant differences for the group factor (FGR vs. Control) as the mean values of IF_{HF} were lower ($p = 0.0027$) for the FGR group. Statistical comparisons between FGR and Control group during FBA show that the RR_m mean value was higher ($p < 0.01$) in the FGR group.

Here, it is important to report that the fetal behavioral pattern was also assessed through the quantification of FBM, which were estimated using the accumulated time of movements in a window of 30 s, and no

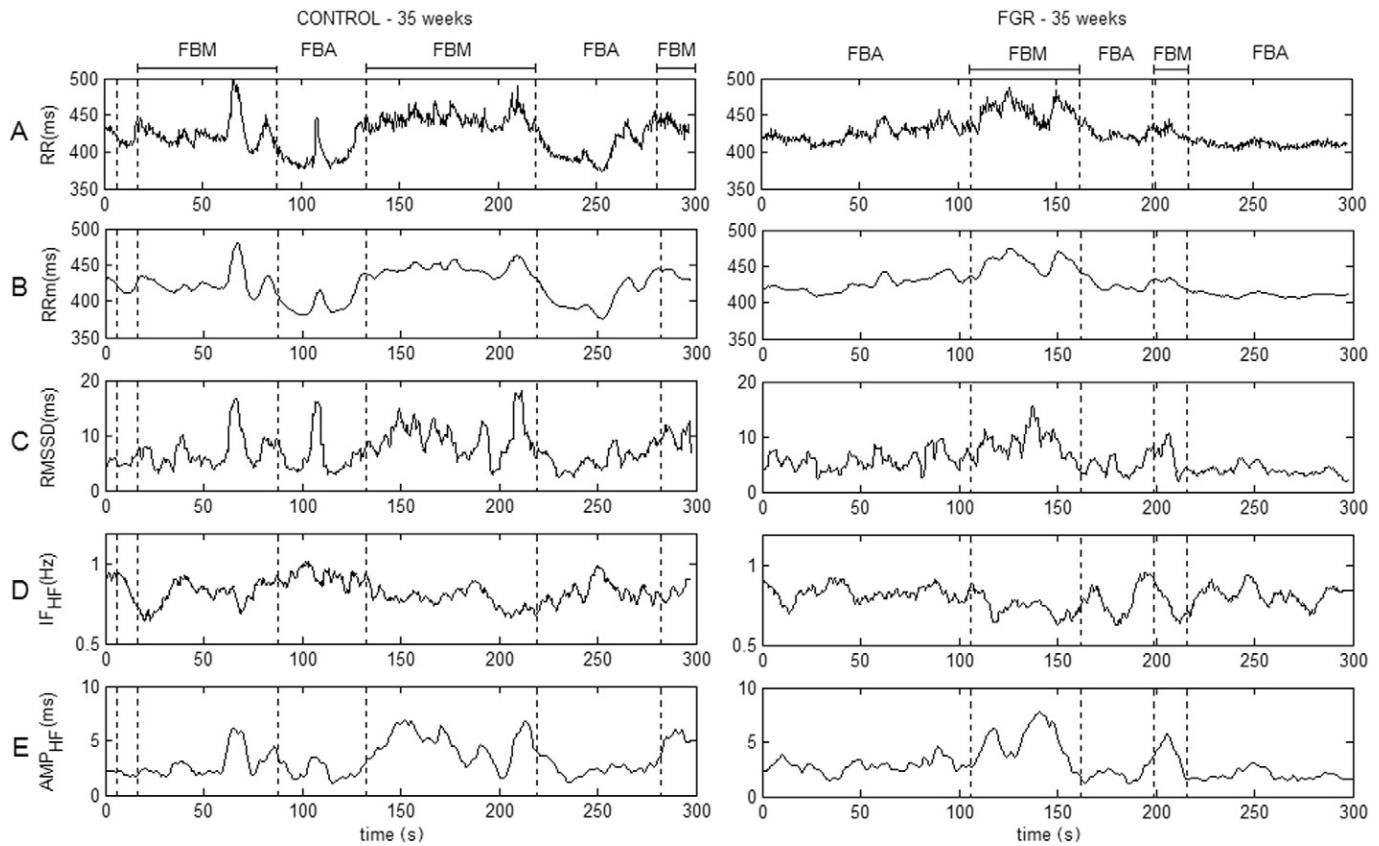


Fig. 1. Two representative cases of fetal respiratory sinus arrhythmia (RSA) and vagal response during breathing movements (FBM) and breathing akinesia (FBA), one from a healthy fetus (Control) and the other from a fetus with growth restriction and normal Doppler hemodynamic indices (FGR). A: Segments of 300 s corresponding to the raw series of the beat-to-beat RR intervals (RR). B: Mean values of the fetal RR intervals (RRm) using a moving average window. C: Root-mean-square differences of successive beat-to-beat RR intervals (RMSSD) using a moving average window. D and E: Instantaneous frequency (IF_{HF}) and instantaneous amplitude (AMP_{HF}) of the high-frequency components (HF) of the RR time series, both parameters reconstructed using the higher intrinsic mode functions of the empirical mode decomposition analysis as applied to the raw series of beat-to-beat RR intervals. RMSSD and AMP_{HF} were used as temporal indices of the RSA and were combined with RRm to be interpreted as vagal activity. The parameter IF_{HF} corresponds to the frequency of heart-period oscillations related with central (during FBA) and peripheral (during FBM) breathing activity.

significant differences were found between the Control and FGR group during FBM ($p = 0.9$).

4. Discussion

Instead of the decreased heart-period variability reported by several studies in growth restricted-fetuses [10–14], our main finding is that fetuses with severe growth restriction (EFW <3rd centile) that, in particular, do not show evidence of Doppler hemodynamic alterations, exhibit a preserved RSA and vagal activity during FBM characterized by a higher mean RRm, RMSSD and AMP_{HF} . The increment of RSA and vagal activity during FBM was also observed in our Control fetuses. Furthermore, during FBA the mean values of RMSSD and AMP_{HF} in our FGR group remain similar to those observed in Control, but IF_{HF} was slightly lower and RRm higher, suggesting a sustained RSA and increased vagal activity even during the absence of breathing movements. Therefore, regarding our research question and given these differences, we consider that the preserved fetal RSA and vagal activity play a significant physiologic role in this particular manifestation of FGR.

Given that the FGR group shows a higher RSA and higher mean heart-period during FBM episodes, it is interesting to describe that this response may indicate the activation of the respiratory centers and an increased cholinergic modulation that may become a preserved strategy useful to deal with the adverse scenario generated by the pathology. This in turn may imply either a higher level of functional maturity compared to control fetuses with similar gestational age, which has already been suggested by other studies [14], or the preserved cardiac regulatory capacity, mediated by the autonomic nervous system,

compensating for the adverse scenario. From our point of view, this physiological strategy could result in a slower deterioration of the blood flow to vital organs, occurring in coincidence with the manifestation of the inflammatory process that is seen during the defective placentation and subsequent fetal growth restriction [4].

The growth-restricted fetuses studied here presented a very low weight, which allows us to assure the existence of placental dysfunction. Although by using the Doppler scanning it was not possible to detect these damages, the scenario should still involve the physiological need to increase the amount of nutrients and oxygen that can be achieved by improving tissues' perfusion. In postnatal stages this challenge would be normally addressed via the central nervous system (CNS) and mediated by chemoreceptors, thereby increasing ventilation and cardiac output, among others physiological variables involved to sustain the tissues metabolic demand. However, owing to the lack of fetal pulmonary gas exchange, the options are in contrast mainly directed to the cardiac regulation and blood flow redistribution; keeping the placenta and vital organs perfusion by increasing the heart rate, stroke volume or specific vascular dilations [1,2,36,37]. But for keeping the blood flow, the fetal heart rate cannot be very high to maintain an adequate venous return. Therefore, the vagal activity may act like a sympathetic brake, ensuring an appropriate ventricular-filling time and cardiac output values by means of the RSA and its subsequent heart rate regulation. Furthermore, FBM may also introduce mechanical effects on umbilical, pulmonary and the inferior and superior vena cava blood flow as described elsewhere [38–41]. These hemodynamic effects of FBM could be generated by a higher negative intrathoracic pressure, guaranteeing an abdominal-thoracic gradient to sustain the venous

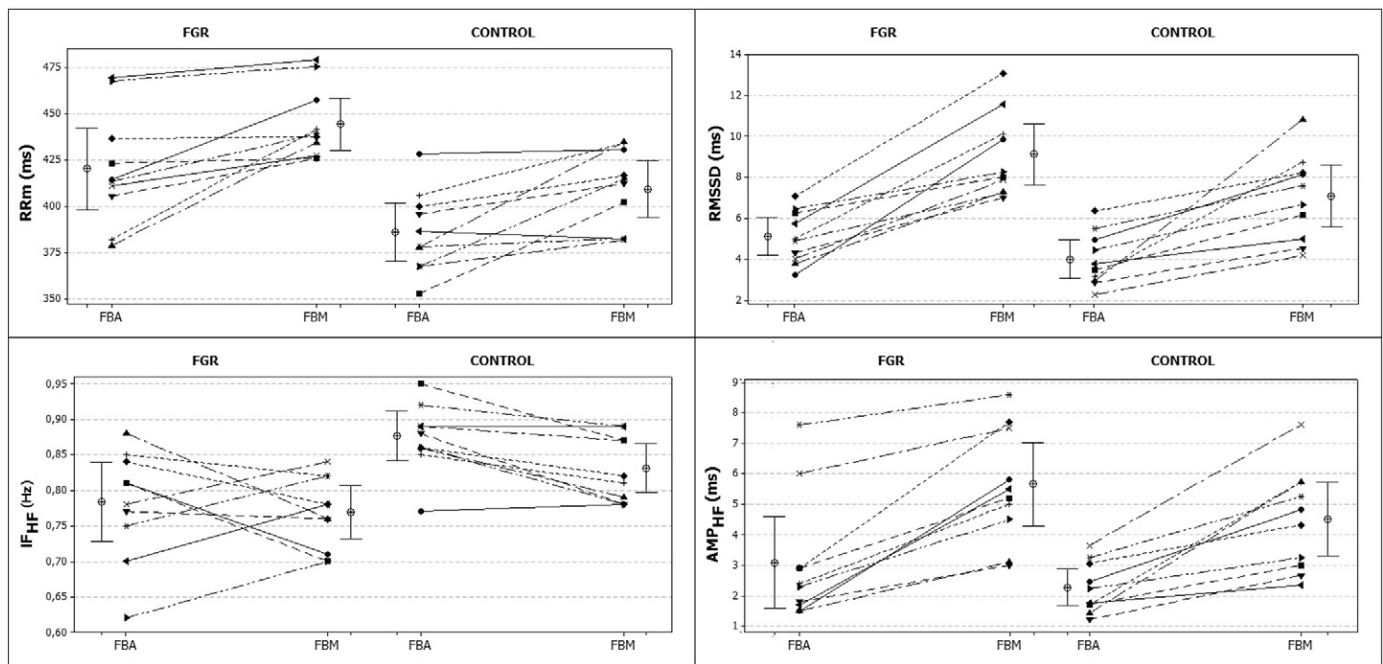


Fig. 2. Individual values during fetal breathing akinesia (FBA) and fetal breathing movements (FBM) for the mean heart period and the Instantaneous Frequency (RRm and IF_{HF}, at left panels), as well as parameters related to respiratory sinus arrhythmia (RMSSD and AMP_{HF}, at right panels). Also depicted are the mean values \pm s.d. for both groups, Control and Fetal Growth Restriction with normal Doppler hemodynamic indices (FGR). Individual values were obtained as the mean of the parameter in time periods of 30 s windows: RRm, mean heart-period; RMSSD, root mean square of the successive RR interval differences; IF_{HF}, instantaneous frequency of the high-frequency components; AMP_{HF}, instantaneous amplitude of the high-frequency component.

return and, consequently, the relative cardiac output by the Frank–Starling mechanism, which seems combined with locally elicited vasodilation of the umbilical vein at the placental end [36].

Kiserud et al. [36] and Rizzo et al. [37] have already reported a reduced fraction of combined cardiac output (right and left ventricular output) directed to the placenta in growth restricted fetuses with abnormal hemodynamics (UA-PI >97.5th or Uta-PI >95th centile). However, it is interesting to observe that in both studies their growth restricted fetuses without hemodynamic alterations (normal UA-PI or Uta-PI) presented similar fractions of blood flow directed to the placenta when compared with normal growth fetuses. Based on these studies and our own results, we then assume that growth-restricted fetuses with normal Doppler hemodynamics preserve neural and mechanical cardiorespiratory interactions, here basically expressed by the increased heart period and RSA during FBM, which may allow to regulate the cardiac output and the well-known distribution of regional blood flows to vital organs mainly [3]. Accordingly, the fetal RSA would emerge as one potential mechanism involved in conserving these

blood flows by the process of blood redistribution in FGR. To confirm this hypothesis, further studies exploring simultaneous measurements of fetal RSA, breathing activity, hemodynamics and cardiorespiratory interactions are expected.

On the other hand, it is also convenient to take into consideration the ‘cholinergic anti-inflammatory pathway’, which comprises neural and non-neural acetylcholine dependent interactions that reduce pro-inflammatory cytokine production, preventing tissue injury and improving survival [42]. Numerous studies have investigated the relationship between systemic pro-inflammatory cytokine production and heart-period variations, particularly with RMSSD and the power of the HF component, and some authors have concluded that such pathway is inversely related to the inflammatory mediators [43]. Actually, studies on full term fetuses and neonates have suggested an increased inflammatory activity in growth-restricted groups [44]. Thus, if such inflammation also occurs in cases of FGR without Doppler hemodynamic alterations, it may be also affecting the vagal regulatory activity and generating a greater sensitivity in the cardiac vagal branch that should result in a preserved RSA and vagal activity, in coincidence with our main findings.

The increased RSA found here in growth restricted fetuses during the presence of FBM agrees as well with previous results from studies in high-risk fetuses, where an increment of the RMSSD index has been described as an enhanced fetal sinus rhythm dynamics between 31–35 weeks [14]. Yet we consider that this increment does not necessarily imply a scenario of early maturation, and what it is rather observed is a physiological strategy of compensation, mediated through the vagal branch as described. Thus, if the hypothesis of an improved perfusion is correct, the adaptability of these fetuses could be enhanced by sustaining or increasing the cardiac period even during the absence of breathing movements. Eventually, however, the regulatory capacity would be exceeded and hemodynamic alterations should become evident. This last altered stage may explain the results obtained for the 36–40 weeks group in the same study, because there it was reported lower vagal indices for high-risk fetuses at this gestational age [14].

Table 3

Mean RR interval (RRm) and respiratory sinus arrhythmia-related parameters evaluated during fetal breathing movements (FBM) and fetal breathing akinesia (FBA) for the fetal growth restriction (FGR) and control groups.

	FGR (n = 10)		Control (n = 10)	
	FBM	FBA	FBM	FBA
RRm (ms)	444.1 \pm 19.8 ^{*,**}	420 \pm 30.8 ^{**}	409.1 \pm 21.2 [*]	385.8 \pm 22.1
RMSSD (ms)	9.02 \pm 2.05 ^{*,**}	5.07 \pm 1.27	7.00 \pm 2.09 [*]	3.96 \pm 1.31
AMP _{HF} (ms)	5.59 \pm 1.88 [*]	3.06 \pm 2.07	4.47 \pm 1.67 [*]	2.24 \pm 0.80
IF _{HF} frequency (Hz)	0.76 \pm 0.05 ^{**}	0.78 \pm 0.08 ^{**}	0.82 \pm 0.04	0.87 \pm 0.05

Values expressed as mean \pm s.d.; data were ln-transformed for statistical comparisons. Other abbreviations: RMSSD, root mean square of successive heart-period intervals; IF_{HF} and AMP_{HF}, instantaneous frequency and amplitude of the high-frequency components of the heart-period time series.

^{*} Within-subject differences ($p < 0.05$), FBM vs. FBA.

^{**} Between-subject differences ($p < 0.05$), FGR vs. Control with similar breathing activity.

Another interesting finding of the present study was that in both groups (FGR and Control) it was still feasible to identify high-frequency components, related to the respiratory rate modulation, with an amplitude above our resolution for the heart-period at FBA that did not change its instantaneous frequency during FBM (see Table 3). Experimental studies practiced in fetal lambs have also reported heart-rate patterns resembling RSA over periods when no FBM were present [45]. Likewise, some studies have reported similar patterns to those generated by the RSA during the end of central apnea in dogs [46], and during breath holding in human adults [47,48]. All these studies suggest that the peripheral mechanisms associated to intrathoracic pressure variations alone do not explain the RSA. Therefore, our results also seem to provide evidence for the role of a central component in the origin of fetal RSA.

5. Conclusion

Contrary to the decreased heart rate variability commonly reported during the evolution of growth restriction, fetuses smaller than 3rd percentile that despite having this condition do not show evidence of Doppler hemodynamic alterations exhibit a preserved autonomic cardiovascular regulation, characterized by increments in the values of RSA indices (RMSSD, AMP_{HF}) and the mean heart-period (RR_m) during of fetal breathing movements. This may reflect central and mechanical compensatory strategies, which in turn may contribute to avoid the manifestation of such hemodynamic alterations by conserving blood flow to vital organs.

The separation of the study groups on the basis of the presence of FBM yielded conclusive indications of the RSA and RR_m differences. This suggests that the manifestation of FBM is a critical variable when studying indices related to the vagal modulation in fetuses.

6. Limitations

The RSA assessment by means of heart-period fluctuations has been shown to provide a reasonable reflection of cardiac vagal tone when some complex dependencies are considered [16]. The magnitude of RSA is dependent upon both respiratory frequency and depth of ventilation. Importantly, in this study the results showed no differences in the mean instantaneous frequency between fetal akinesis and breathing movements, but we could not establish the strength of the inspiratory effort. However, it is unlikely that the small amount of fetal fluid motion through the bronchial tree causes considerably stretching to contribute significantly to the fetal RSA [17,18]. Another important factor for such assessment is having heart rates at least twice of the respiration rates to prevent cardiac aliasing. For our data, we found a 3:1 minimum ratio between the heart rate and the respiration rate.

Although the coincidence of a proper signal to noise ratio of fetal QRS complexes and the presence of FBM for periods longer than 30 s restricted the final number of cases available for the analysis, this time window eliminated potential differences that may be influenced by the maturation or fetal state [29]. Accordingly, we analyzed a very selected group, in terms of age (32–37 weeks), estimated weight (<3rd percentile) and hemodynamic indices, and it was possible to study how the RSA modified the heart rate during FBM in specific FGR cases with no Doppler hemodynamic alterations.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

The support of volunteer mothers and staff of CIMIGen and INPer is gratefully acknowledged. Financial aid for this research was provided by

the National Council for Science and Technology, Mexico (scholarship CONAcYT-315127).

References

- [1] Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(2):140–6.
- [2] Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32(3):182–9.
- [3] Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: a new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71(4):274–80.
- [4] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(2):86–98.
- [5] Baschat AA, Harman C. Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(2):161–8.
- [6] Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacós E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39(3):299–303.
- [7] Sanz-Cortés S, Figueras F, Bargalló N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacós E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(2):159–65.
- [8] Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(5):501–14.
- [9] Nijhuis I, Ten Hof J, Mulder E, Nijhuis J, Narayan H, Taylor D, et al. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89(1):27–33.
- [10] Kikuchi A, Shimizu T, Hayashi A, Horikoshi T, Unno N, Kozuma S, et al. Nonlinear analyses of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses. *Early Hum Dev* 2006;82(4):217–26.
- [11] Fukushima A, Nakai K, Kanasugi T, Terata M, Sugiyama T. Assessment of fetal autonomic nervous system activity by fetal magnetocardiography: comparison of normal pregnancy and intrauterine growth restriction. *J Pregnancy* 2011;2011: 218162.
- [12] Ribbert L, Visser G, Mulder E, Zonneveld M, Morssink L. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. *Early Hum Dev* 1993;31(3):195–208.
- [13] Turan SB, Turan OB, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(5):750–6.
- [14] Govindan R, Lowery C, Campbell J, Best T, Murphy P, Preissl H, et al. Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6): 572 (e1–e7).
- [15] Task Force of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.
- [16] Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007;74(2):263–85.
- [17] Timor Tritsch I, Zador I, Hertz R, Rosen M. Human fetal respiratory arrhythmia. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127(6):662–6.
- [18] Wheeler T, Gennser G, Lindvall R, Murrills AJ. Changes in the fetal heart rate associated with fetal breathing and fetal movement. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87(12):1068–79.
- [19] Divon MY, Yeh SY, Zimmer EZ, Platt LD, Paldi E, Paul RH. Respiratory sinus arrhythmia in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(4):425–8.
- [20] Ferrazzi E, Pardi G, Setti PL, Rodolfi M, Civardi S, Cerutti S. Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10(4 B):57–60.
- [21] Gustafson KM, Allen JJ, Yeh HW, May LE. Characterization of the fetal diaphragmatic magnetomyogram and the effect of breathing movements on cardiac metrics of rate and variability. *Early Hum Dev* 2011;87(7):467–75.
- [22] Ortiz MR, Echeverría JC, Alvarez-Ramírez J, Martínez A, Peña MA, García MT, et al. Effects of fetal respiratory movements on the short-term fractal properties of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 2013;51(4):441–8.
- [23] Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):333–7.
- [24] Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18(3):165–72.
- [25] Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(2):124–7.
- [26] Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):128–32.

- [27] Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(5): 381–90.
- [28] Del Rio M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, et al. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(1):71–6.
- [29] Higuchi M, Hirano H, Gotoh K, Otomo K, Maki M. Relationship between the duration of fetal breathing movements and gestational age and the development of the central nervous system at 25–32 weeks of gestation in normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31(3):136–40.
- [30] Echeverría JC, Ortiz R, Ramírez N, Medina V, González R. A reliable method for abdominal ECG signal processing. *Comput Cardiol* 1998;25:529–32.
- [31] McNames J, Aboy M. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. *Med Biol Eng Comput* 2006;44(9):747–56.
- [32] Huang NE, Shen Z, Long SR, Wu MC, Shih HH, Zheng Q, et al. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc R Soc London A* 1998;454(1971):903–95.
- [33] Echeverría JC, Crowe JA, Woolfson MS, Hayes-Gill BR. Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis. *Med Biol Eng Comput* 2001;39(4): 471–9.
- [34] David D, Hirsch M, Karin J, Toledo E, Akselrod S. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102(3):1057–64.
- [35] Florido J, Cortés E, Soto V, Gutiérrez M. A new photogrammetric method to measure fetal breathing movements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:134–8.
- [36] Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(2):126–36.
- [37] Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):155–9.
- [38] Chemello K, Zielinski P, Nicoloso LH, de Morais MR. Behaviour of pulmonary venous flow during fetal respiratory movements. *Congenit Heart Dis* 2009; 4(4):265–8.
- [39] Nyberg MK, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Fetal breathing is associated with increased umbilical blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(6): 718–23.
- [40] Nyberg MK, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Hemodynamics of fetal breathing movements: the inferior vena cava. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(6):658–64.
- [41] Nyberg MK, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Blood flow in the foetal superior vena cava and the effect of foetal breathing movements. *Early Hum Dev* 2012; 88(3):165–70.
- [42] Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci* 2014;182:65–9.
- [43] Huston J, Tracey K. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J Intern Med* 2011;269(1): 45–53.
- [44] Boutsikou T, Mastorakos G, Kyriakakou M, Margeli A, Hassiakos D, Papassotiropou I, et al. Circulating levels of inflammatory markers in intrauterine growth restriction. *Mediators Inflamm* 2010;2010:790605.
- [45] Metsälä TH, Siimes AS, Antila KJ, Tuominen J, Valimäki IA. Computer analysis of heart rate variation and breathing movements in fetal lambs. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31(3):221–8.
- [46] Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Gan K, Phillipson EA. Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. *J Appl Physiol* (1985) 1995;78(6):2003–13.
- [47] Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241(4):H620–9.
- [48] Parkes MJ. Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol* 2006;91(1):1–15.

Bibliografía

- [1] F. Figueras and J. Gardosi, “Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, pp. 288–300, 4 2011. (Citado en páginas 1, 6, 7 y 8.)
- [2] R. Gagnon, “Placental insufficiency and its consequences,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 110, pp. S99–S107, 9 2003. (Citado en páginas 1, 6 y 7.)
- [3] I. Guellec, A. Lapillonne, S. Renolleau, M.-L. Charlaluk, J.-C. Roze, S. Marret, R. Vieux, K. Monique, and P.-Y. Ancel, “Neurologic Outcomes at School Age in Very Preterm Infants Born With Severe or Mild Growth Restriction,” *Pediatrics*, vol. 127, pp. e883–e891, 4 2011. (Citado en páginas 1 y 6.)
- [4] F. Lackman, V. Capewell, B. Richardson, O. daSilva, and R. Gagnon, “The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 184, pp. 946–953, 4 2001. (Citado en páginas 1 y 7.)
- [5] S. Fang, “Management of preterm infants with intrauterine growth restriction,” *Early Human Development*, vol. 81, pp. 889–900, 11 2005. (Citado en páginas 1 y 7.)
- [6] S. P. Chauhan and E. F. Magann, “Screening for Fetal Growth Restriction,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 49, pp. 284–294, 6 2006. (Citado en páginas 1 y 7.)
- [7] G. M. Godoy Torales and M. Zacur de Jiménez, “Intrauterine Growth Restriction: Causes, Clinical Characteristics, and Evaluation of Factors Associated with Symptomatic Polycythemia,” *Pediatría (Asunción)*, vol. 35, no. 2, pp. 77–87. (Citado en página 1.)
- [8] J. Zepeda-Monreal, I. Rodríguez-Balderrama, E. Ochoa-Correa, M. O-Cavazos, and R. Ambriz-López, “Crecimiento intrauterino. Factores para su restricción,” *Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social*, vol. 50, no. 2, pp. 173–181, 2012. (Citado en página 1.)

- [9] M. Sanz-Cortés, F. Figueras, N. Bargalló, N. Padilla, I. Amat-Roldan, and E. Gratacós, “Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 36, no. 2, pp. 159–65, 2010. (Citado en páginas 1, 21 y 42.)
- [10] A. A. Baschat, “Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 37, no. 5, pp. 501–514, 2011. (Citado en páginas 1, 21 y 42.)
- [11] A. A. Baschat, “Neurodevelopment after Fetal Growth Restriction,” *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 36, no. 2, pp. 136–142, 2014. (Citado en páginas 6, 7 y 10.)
- [12] F. Figueras and E. Gratacós, “Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol,” *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 36, no. 2, pp. 86–98, 2014. (Citado en páginas 6 y 7.)
- [13] C. B. Tolsa, S. Zimine, S. K. Warfield, M. Freschi, A. S. Rossignol, F. Lazeyras, S. Hanquinet, M. Pfizenmaier, and P. S. Hüppi, “Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction,” *Pediatric Research*, vol. 56, no. 1, pp. 132–138, 2004. (Citado en páginas 7 y 10.)
- [14] D. Oros, F. Figueras, R. Cruz-Martinez, N. Padilla, E. Meler, E. Hernandez-Andrade, and E. Gratacos, “Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 35, no. 4, pp. 456–461, 2010. (Citado en página 7.)
- [15] R. Resnik, “Intrauterine growth restriction,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 99, no. 3, pp. 490–496, 2002. (Citado en página 7.)
- [16] M. Kamitomo, J. G. Alonso, T. Okai, L. D. Longo, and R. D. Gilbert, “Effects of long-term, high-altitude hypoxemia on ovine fetal cardiac output and blood flow distribution,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 169, pp. 701–707, 9 1993. (Citado en página 7.)

- [17] S. L. Miller, V. G. Supramaniam, G. Jenkin, D. W. Walker, and E. M. Wallace, "Cardiovascular responses to maternal betamethasone administration in the intrauterine growth-restricted ovine fetus," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 201, pp. 1–613, 12 2009. (Citado en página 7.)
- [18] U. F. Harkness and G. Mari, "Diagnosis and management of intrauterine growth restriction," *Clinics in Perinatology*, vol. 31, no. 4, pp. 743–764, 2004. (Citado en página 7.)
- [19] A. A. Baschat, "Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance.," *Obstetrical & Gynecological Survey*, vol. 59, no. 8, pp. 617–627, 2004. (Citado en página 7.)
- [20] P. D. Gluckman and M. A. Hanson, "The consequences of being born small - An adaptive perspective," *Hormone Research*, vol. 65, no. Suppl. 3, pp. 5–14, 2006. (Citado en página 8.)
- [21] A. A. Baschat and U. Gembruch, "The cerebroplacental Doppler ratio revisited," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 21, no. 2, pp. 124–127, 2003. (Citado en páginas 8, 10 y 24.)
- [22] T. Kiserud, C. Ebbing, J. Kessler, and S. Rasmussen, "Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise.," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 28, no. 2, pp. 126–36, 2006. (Citado en páginas 8, 36 y 37.)
- [23] O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández, M. Bennasar, J. M. Martínez, B. Puerto, and E. Gratacós, "Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 32, pp. 128–132, 2008. (Citado en páginas 8 y 24.)
- [24] M. Del Río, J. M. Martínez, F. Figueras, M. López, M. Palacio, O. Gómez, O. Coll, and B. Puerto, "Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 28, no. January, pp. 71–76, 2006. (Citado en páginas 8 y 24.)
- [25] American College of Obstetricians and Gynecologists, "ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy.," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 114, no. 106, pp. 192–202, 2009. (Citado en página 9.)

- [26] E. Cosmi, G. Ambrosini, D. D'Antona, C. Saccardi, and G. Mari, "Doppler, cardiocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 6, pp. 1240–1245, 2005. (Citado en página 10.)
- [27] Y. Leitner, A. Fattal-Valevski, R. Geva, R. Eshel, H. Toledano-Alhadeef, M. Rotstein, H. Bassan, B. Radianu, O. Bitchonsky, A. J. Jaffa, and S. Harel, "Neurodevelopmental Outcome of Children With Intrauterine Growth Retardation: A Longitudinal, 10-Year Prospective Study," *Journal of Child Neurology*, vol. 22, pp. 580–587, 5 2007. (Citado en página 10.)
- [28] J. A. Low, M. H. Handley-Derry, S. O. Burke, R. D. Peters, E. A. Pater, H. L. Killen, and E. J. Derrick, "Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 167, pp. 1499–1505, 12 1992. (Citado en página 10.)
- [29] R. Geva, R. Eshel, Y. Leitner, A. Fattal-Valevski, and S. Harel, "Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction," *Brain Research*, vol. 1117, pp. 186–194, 10 2006. (Citado en página 10.)
- [30] E. C. Mallard, S. Rees, M. Stringer, M. L. Cock, and R. Harding, "Effects of chronic placental insufficiency on brain development in fetal sheep," *Pediatric Research*, vol. 43, pp. 262–270, 1998. (Citado en página 10.)
- [31] A. E. Rehn, M. Van Den Buuse, D. Copolov, T. Briscoe, G. Lambert, and S. Rees, "An animal model of chronic placental insufficiency: Relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia," *Neuroscience*, vol. 129, no. 2, pp. 381–391, 2004. (Citado en página 10.)
- [32] M. Bisignano and S. Rees, "The effects of intrauterine growth retardation on synaptogenesis and mitochondrial formation in the cerebral and cerebellar cortices of fetal sheep," *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 6, pp. 453–460, 1 1988. (Citado en páginas 10 y 11.)
- [33] I. Nitsos and S. Rees, "The effects of intrauterine growth retardation on the development of neuroglia in fetal guinea pigs. An immunohistochemical and an ultrastructural study," *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 8, no. 3, 1990. (Citado en páginas 10 y 11.)
- [34] S. L. Miller, P. S. Huppi, and C. Mallard, "The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome," *The Journal of Physiology*, vol. 594, pp. 807–823, 2 2016. (Citado en página 11.)

- [35] J. E. Hall and A. C. Guyton, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, vol. 53. 2011. (Citado en páginas 11 y 12.)
- [36] J. J. Batzel and M. Bachar, “Modeling the Cardiovascular-Respiratory Control System: Data, Model Analysis, and Parameter Estimation,” *Acta Biotheoretica*, vol. 58, no. 4, pp. 369–380, 2010. (Citado en página 12.)
- [37] J. A. Hirsch and B. Bishop, “Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate.,” *The American Journal of Physiology*, vol. 241, no. 4, pp. H620–H629, 1981. (Citado en páginas 12, 14 y 40.)
- [38] P. Larsen, Y. Tzeng, P. Sin, and D. Galletly, “Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 174, pp. 111–118, 11 2010. (Citado en página 12.)
- [39] D. Galletly and P. Larsen, “Relationship between cardioventilatory coupling and respiratory sinus arrhythmia.,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 80, no. 2, pp. 164–168, 1998. (Citado en páginas 12, 45 y 46.)
- [40] C. Schäfer, M. G. Rosenblum, J. Kurths, and H. H. Abel, “Heartbeat synchronized with ventilation.,” *Nature*, vol. 392, no. 6673, pp. 239–240, 1998. (Citado en páginas 12 y 44.)
- [41] G. a. Brecher and C. a. Hubay, “Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration.,” *Circulation Research*, vol. 3, no. 2, pp. 210–214, 1955. (Citado en página 12.)
- [42] S. S. Cassidy, W. B. Wead, G. B. Seibert, and M. Ramanathan, “Changes in left ventricular geometry during spontaneous breathing,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 63, pp. 803–811, 8 1987. (Citado en página 13.)
- [43] T. C. Lloyd, “Respiratory system compliance as seen from the cardiac fossa.,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 53, no. 1, pp. 57–62, 1982. (Citado en página 13.)
- [44] M. P. Hlastala, “A model of fluctuating alveolar gas exchange during the respiratory cycle,” *Respiration Physiology*, vol. 15, no. 2, pp. 214–232, 1972. (Citado en página 14.)
- [45] M. Daly, “Peripheral arterial chemoreceptors and respiratory-cardiovascular integration,” *Monographs of the Physiological Society*, p. 739, 1997. (Citado en página 14.)

- [46] M. N. Levy, “Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart,” *Circulation Research*, vol. 29, no. 5, pp. 437–445, 1971. (Citado en página 14.)
- [47] J. A. Taylor, C. W. Myers, J. R. Halliwill, H. Seidel, and D. L. Eckberg, “Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans.,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, pp. H2804–H2814, 2001. (Citado en página 14.)
- [48] J. P. Saul, R. D. Berger, P. Albrecht, S. P. Stein, M. H. Chen, and R. J. Cohen, “Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation.,” *The American Journal of Physiology*, vol. 261, no. 4 Pt 2, pp. H1231–H1245, 1991. (Citado en página 15.)
- [49] J. Hayano, F. Yasuma, A. Okada, S. Mukai, and T. Fujinami, “Respiratory sinus arrhythmia: a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency,” *Circulation*, vol. 94, no. 4, p. 842, 1996. (Citado en páginas 15 y 45.)
- [50] N. D. Giardino, R. W. Glenny, S. Borson, and L. Chan, “Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans.,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 284, no. 5, pp. H1585–H1591, 2003. (Citado en páginas 15 y 45.)
- [51] Y. C. Tzeng, P. D. Larsen, and D. C. Galletly, “Effects of hypercapnia and hypoxemia on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration.,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 292, pp. 2397–407, 5 2007. (Citado en página 15.)
- [52] K. Kotani, K. Takamasu, Y. Ashkenazy, H. E. Stanley, and Y. Yamamoto, “Model for cardiorespiratory synchronization in humans,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 65, no. 5, 2002. (Citado en página 15.)
- [53] C. Schäfer, M. G. Rosenblum, H. H. Abel, and J. Kurths, “Synchronization in the human cardiorespiratory system.,” *Physical Review. E, Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, vol. 60, no. 1, pp. 857–870, 1999. (Citado en páginas 15, 17, 45 y 51.)
- [54] R. Mrowka, L. Cimponeriu, A. Patzak, and M. G. Rosenblum, “Directionality of coupling of physiological subsystems: age-related changes of cardiorespiratory interaction during different sleep stages in babies.,” *American*

- Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 285, no. 6, pp. 1395–401, 2003. (Citado en páginas 15, 44 y 64.)
- [55] D. H. Wasserman and B. J. Whipp, “Coupling of ventilation to pulmonary gas exchange during nonsteady-state work in men.,” *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, vol. 54, pp. 587–93, 2 1983. (Citado en página 15.)
- [56] P. Haouzi, F. Marchal, and A. Huszczuk, “Muscle perfusion and control of breathing. Is there a neural link?,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 393, pp. 363–8, 1995. (Citado en página 15.)
- [57] R. M. Ichiyama, T. G. Waldrop, and G. A. Iwamoto, “Neurons in and near insular cortex are responsive to muscular contraction and have sympathetic and/or cardiac-related discharge,” *Brain Research*, vol. 1008, no. 2, pp. 273–277, 2004. (Citado en página 15.)
- [58] A. L. Green and D. J. Paterson, “Identification of neurocircuitry controlling cardiovascular function in humans using functional neurosurgery: implications for exercise control.,” *Experimental Physiology*, vol. 93, no. 9, pp. 1022–1028, 2008. (Citado en página 15.)
- [59] T. Yajima, A. Koike, K. Sugimoto, Y. Miyahara, F. Marumo, and M. Hiroe, “Mechanism of periodic breathing in patients with cardiovascular disease,” *Chest*, vol. 106, no. 1, pp. 142–146, 1994. (Citado en página 15.)
- [60] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, and M. T. La Rovere, “Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients.,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, no. 3, pp. H932–H941, 2000. (Citado en página 15.)
- [61] A. Ben-Tal, “Computational models for the study of heart-lung interactions in mammals,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, vol. 4, no. 2, pp. 163–170, 2012. (Citado en páginas 16 y 17.)
- [62] A. Stefanovska, “Coupled Oscillators: Complex But Not Complicated Cardiovascular and Brain Interactions,” *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 26, pp. 25–29, 11 2007. (Citado en página 16.)
- [63] M. McGuinness, Y. Hong, D. Galletly, and P. Larsen, “Arnold tongues in human cardiorespiratory systems,” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 14, no. 1, p. 1, 2004. (Citado en página 16.)

- [64] K. Bucher, H. Schwitter, B. Hool-Zulauf, and E. Batschelet, “Links between cardiac and respiratory rhythmicity,” *Research in Experimental Medicine*, vol. 157, pp. 281–8, 1 1972. (Citado en páginas 17 y 44.)
- [65] D. Kenwright, A. Bahraminasab, A. Stefanovska, and P. V. E. McClintock, “The effect of low-frequency oscillations on cardio-respiratory synchronization: Observations during rest and exercise,” *The European Physical Journal. B*, vol. 65, no. 3, pp. 425–433, 2008. (Citado en página 17.)
- [66] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, “Phase Synchronization in Regular and Chaotic Systems,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 10, no. 10, pp. 2291–2305, 2000. (Citado en página 17.)
- [67] B. Vielle and G. Chauvet, “Mathematical study of periodic breathing as an instability of the respiratory system,” *Mathematical Biosciences*, vol. 114, pp. 149–172, 4 1993. (Citado en página 18.)
- [68] M. Ursino, E. Magosso, and G. Avanzolini, “An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypercapnia,” *Clinical Physiology*, vol. 21, pp. 447–464, 7 2001. (Citado en página 18.)
- [69] M. Ursino, E. Magosso, and G. Avanzolini, “An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia,” *Clinical Physiology*, vol. 21, pp. 465–477, 7 2001. (Citado en página 18.)
- [70] F. Dong and W. F. Langford, “Models of Cheyne-Stokes respiration with cardiovascular pathologies,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 57, pp. 497–519, 10 2008. (Citado en página 18.)
- [71] D. S. Karbing, S. Kjærgaard, S. Andreassen, K. Espersen, and S. E. Rees, “Minimal model quantification of pulmonary gas exchange in intensive care patients,” *Medical Engineering & Physics*, vol. 33, pp. 240–248, 3 2011. (Citado en página 18.)
- [72] J. Whiteley, M. Turner, A. Baker, D. Gavaghan, and C. Hahn, “The effects of ventilation pattern on carbon dioxide transfer in three computer models of the airways,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 131, pp. 269–284, 8 2002. (Citado en página 18.)
- [73] A. Ben-Tal, “Simplified models for gas exchange in the human lungs,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 238, pp. 474–495, 1 2006. (Citado en página 18.)

- [74] A. Simms, J. Paton, A. Allen, and A. Pickering, “Is augmented central respiratory–sympathetic coupling involved in the generation of hypertension?,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 174, pp. 89–97, 11 2010. (Citado en página 18.)
- [75] T. E. Dick, D. M. Baekey, J. F. Paton, B. G. Lindsey, and K. F. Morris, “Cardio-respiratory coupling depends on the pons,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 168, pp. 76–85, 8 2009. (Citado en página 18.)
- [76] W. Fincham and F. Tehrani, “A mathematical model of the human respiratory system,” *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125–133, 4 1983. (Citado en página 19.)
- [77] L. Cheng, O. Ivanova, H.-H. Fan, and M. C. Khoo, “An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 174, pp. 4–28, 11 2010. (Citado en página 19.)
- [78] Y. I. Molkov, A. P. L. Abdala, B. J. Bacak, J. C. Smith, J. F. R. Paton, and I. A. Rybak, “Late-expiratory activity: emergence and interactions with the respiratory CPG,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 104, pp. 2713–2729, 11 2010. (Citado en página 19.)
- [79] I. Poliaček, K. F. Morris, B. G. Lindsey, L. S. Segers, M. J. Rose, L. W.-C. Corrie, C. Wang, T. E. Pitts, P. W. Davenport, and D. C. Bolser, “Blood pressure changes alter tracheobronchial cough: computational model of the respiratory-cough network and in vivo experiments in anesthetized cats,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 111, pp. 861–873, 9 2011. (Citado en página 19.)
- [80] J. Fontecave Jallon, E. Abdulhay, P. Calabrese, P. Baconnier, and P.-Y. Gumery, “A model of mechanical interactions between heart and lungs,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, pp. 4741–4757, 12 2009. (Citado en página 19.)
- [81] J. R. Fitz-Clarke, “Computer simulation of human breath-hold diving: cardiovascular adjustments,” *European Journal of Applied Physiology*, vol. 100, pp. 207–224, 4 2007. (Citado en página 19.)
- [82] K. Lu, J. W. Clark, F. H. Ghorbel, D. L. Ware, and a. Bidani, “A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva

- maneuver.,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 281, no. 6, pp. H2661–H2679, 2001. (Citado en página 19.)
- [83] C. F. Babbs, “Design of near-optimal waveforms for chest and abdominal compression and decompression in CPR using computer-simulated evolution,” *Resuscitation*, vol. 68, pp. 277–293, 2 2006. (Citado en página 19.)
- [84] E. Ferrazzi, M. Bozzo, S. Rigano, M. Bellotti, a. Morabito, G. Pardi, F. C. Battaglia, and H. L. Galan, “Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 19, no. 2, pp. 140–146, 2002. (Citado en páginas 21 y 36.)
- [85] G. Mari and J. Picconi, “Doppler Vascular Changes in Intrauterine Growth Restriction,” *Seminars in Perinatology*, vol. 32, no. 3, pp. 182–189, 2008. (Citado en páginas 21 y 36.)
- [86] A. Benavides-Serralde, M. Scheier, R. Cruz-Martinez, F. Crispi, F. Figueras, E. Gratacos, and E. Hernandez-Andrade, “Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: New fetal cardiac and brain parameters,” *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 71, no. 4, pp. 274–280, 2011. (Citado en páginas 21 y 37.)
- [87] F. Figueras and E. Gratacós, “Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol,” *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 36, no. 2, pp. 86–98, 2014. (Citado en páginas 21, 36 y 64.)
- [88] A. A. Baschat and C. R. Harman, “Antenatal assessment of the growth restricted fetus.,” *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, vol. 13, no. 2, pp. 161–8, 2001. (Citado en página 21.)
- [89] S. Savchev, F. Figueras, R. Cruz-Martinez, M. Illa, F. Botet, and E. Gratacós, “Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices.,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 39, no. 3, pp. 299–303, 2012. (Citado en página 21.)
- [90] I. J. Nijhuis, J. ten Hof, E. J. Mulder, J. G. Nijhuis, H. Narayan, D. J. Taylor, and G. H. Visser, “Fetal heart rate in relation to its variation in

- normal and growth retarded fetuses.," *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, vol. 89, no. 1, pp. 27–33, 2000. (Citado en página 21.)
- [91] A. Kikuchi, T. Shimizu, A. Hayashi, T. Horikoshi, N. Unno, S. Kozuma, and Y. Taketani, "Nonlinear analyses of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses," *Early Human Development*, vol. 82, no. 4, pp. 217–226, 2006. (Citado en páginas 21 y 35.)
- [92] A. Fukushima, K. Nakai, T. Kanasugi, M. Terata, and T. Sugiyama, "Assessment of fetal autonomic nervous system activity by fetal magnetocardiography: comparison of normal pregnancy and intrauterine growth restriction.," *Journal of Pregnancy*, vol. 2011, p. 218162, 2011. (Citado en páginas 21 y 35.)
- [93] L. S. Ribbert, G. H. Visser, E. J. Mulder, M. F. Zonneveld, and L. P. Morsink, "Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being.," *Early Human Development*, vol. 31, no. 3, pp. 195–208, 1993. (Citado en páginas 21 y 35.)
- [94] S. Turan, O. M. Turan, C. Berg, D. Moyano, a. Bhide, S. Bower, B. Thilaganathan, U. Gembruch, K. Nicolaides, C. Harman, and a. a. Baschat, "Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 30, no. 5, pp. 750–756, 2007. (Citado en páginas 21 y 35.)
- [95] R. B. Govindan, C. L. Lowery, J. Q. Campbell, T. H. Best, P. Murphy, H. T. Preissl, and H. Eswaran, "Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses.," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 196, no. 6, pp. 1–7, 2007. (Citado en páginas 21, 35, 36 y 39.)
- [96] A. Camm, M. Malik, J. Bigger, and B. Günter, "Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of," *Circulation*, 1996. (Citado en páginas 22 y 28.)
- [97] P. Grossman and E. W. Taylor, "Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions," *Biological Psychology*, vol. 74, no. 2, pp. 263–285, 2007. (Citado en páginas 22 y 41.)

- [98] I. Timor-Tritsch, I. Zador, R. H. Hertz, and M. G. Rosen, “Human fetal respiratory arrhythmia,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 127, pp. 662–6, 3 1977. (Citado en páginas 22 y 41.)
- [99] T. Wheeler, G. Gennser, R. Lindvall, and A. J. Murrills, “Changes in fetal heart rate associated with fetal breathing and fetal movement,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 87, pp. 1068–1079, 12 1980. (Citado en páginas 22 y 41.)
- [100] M. Y. Divon, S.-Y. Yeh, E. Z. Zimmer, L. D. Platt, E. Paldi, and R. H. Paul, “Respiratory sinus arrhythmia in the human fetus,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 151, no. 4, pp. 425–428. (Citado en página 22.)
- [101] E. Ferrazzi, G. Pardi, P. L. Setti, M. Rodolfi, S. Civardi, and S. Cerutti, “Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation,” *Clinical Physics and Physiological Measurement*, vol. 10, pp. 57–60, 11 1989. (Citado en página 22.)
- [102] K. M. Gustafson, J. J. B. Allen, H.-W. Yeh, and L. E. May, “Characterization of the fetal diaphragmatic magnetomyogram and the effect of breathing movements on cardiac metrics of rate and variability,” *Early Human Development*, vol. 87, pp. 467–75, 7 2011. (Citado en página 22.)
- [103] M. R. Ortiz, J. C. Echeverría, J. Alvarez-Ramírez, A. Martínez, M. A. Peña, M. T. García, C. Vargas-García, and R. González-Camarena, “Effects of fetal respiratory movements on the short-term fractal properties of heart rate variability,” *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 51, no. 4, pp. 441–8, 2013. (Citado en página 22.)
- [104] F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter, and S. K. Park, “Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements- a prospective study,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 151, pp. 333–337, 1985. (Citado en páginas 24 y 25.)
- [105] D. Arduini and G. Rizzo, “Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses,” *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 165–172, 1990. (Citado en página 24.)
- [106] K. Hecher, S. Campbell, R. Snijders, and K. Nicolaides, “Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 4, no. 5, pp. 381–390, 1994. (Citado en página 24.)

- [107] M. Higuchi, H. Hirano, K. Gotoh, K. Otomo, and M. Maki, "Relationship between the Duration of Fetal Breathing Movements and Gestational Age and the Development of the Central Nervous System at 25–32 Weeks of Gestation in Normal Pregnancy," *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 31, pp. 136–140, 7 1991. (Citado en páginas 28, 42, 48 y 64.)
- [108] J. Echeverría, R. Ortiz, N. Ramirez, V. Medina, and R. Gonzalez, "A reliable method for abdominal ECG signal processing," *Computers in Cardiology 1998. Vol. 25 (Cat. No.98CH36292)*, vol. 25, pp. 0–3, 1998. (Citado en páginas 28 y 49.)
- [109] J. McNames and M. Aboy, "Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 44, no. 9, pp. 747–756, 2006. (Citado en página 28.)
- [110] N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N.-C. Yen, C. C. Tung, and H. H. Liu, "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis," *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 454, no. 1971, pp. 903–995, 1998. (Citado en página 29.)
- [111] J. C. Echeverría, J. a. Crowe, M. S. Woolfson, and B. R. Hayes-Gill, "Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 39, no. 4, pp. 471–9, 2001. (Citado en página 29.)
- [112] M. David, M. Hirsch, J. Karin, E. Toledo, and S. Akselrod, "An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability," *Journal of Applied Physiology*, vol. 102, no. 3, pp. 1057–1064, 2007. (Citado en página 29.)
- [113] J. Florido, E. Cortés, V. Soto, and M. Gutiérrez, "A new photogrammetric method to measure fetal breathing movements," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 14, no. 2, pp. 134–8, 1999. (Citado en página 29.)
- [114] G. Rizzo, A. Capponi, O. Cavicchioni, M. Vendola, and D. Arduini, "Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 32, no. 2, pp. 155–9, 2008. (Citado en páginas 36 y 37.)
- [115] K. Chemello, P. Zielinsky, L. H. Nicoloso, and M. R. de Moraes, "Behavior of pulmonary venous flow during fetal respiratory movements," *Congenital Heart Disease*, vol. 4, pp. 265–8, 1. (Citado en página 37.)

- [116] M. K. Nyberg, S. L. Johnsen, S. Rasmussen, and T. Kiserud, “Fetal breathing is associated with increased umbilical blood flow.,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 36, no. 6, pp. 718–23, 2010. (Citado en página 37.)
- [117] M. K. Nyberg, S. L. Johnsen, S. Rasmussen, and T. Kiserud, “Hemodynamics of fetal breathing movements: the inferior vena cava.,” *Ultrasound in Oobstetrics & Gynecology*, vol. 38, no. 6, pp. 658–664, 2011. (Citado en página 37.)
- [118] M. Nyberg, S. Johnsen, S. Rasmussen, and T. Kiserud, “Blood flow in the foetal superior vena cava and the effect of foetal breathing movements,” *Early Human Development*, vol. 88, no. 3, pp. 165–170, 2012. (Citado en página 37.)
- [119] D. Martelli, M. J. McKinley, and R. M. McAllen, “The cholinergic anti-inflammatory pathway: A critical review,” *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 182, pp. 65–69, 2014. (Citado en página 38.)
- [120] J. M. Huston and K. J. Tracey, “The pulse of inflammation: Heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 269, no. 1, pp. 45–53, 2011. (Citado en página 38.)
- [121] A. Marsland, P. Gianaros, A. Prather, J. Jennings, S. Neumann, and S. Manuck, “Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability,” *Psychosomatic Medicine*, vol. 69, no. 8, 2007. (Citado en página 38.)
- [122] I. Janszky, M. Ericson, M. Lekander, M. Blom, K. Buhlin, A. Georgiades, and S. Ahnve, “Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, no. 5, 2004. (Citado en página 38.)
- [123] T. Boutsikou, G. Mastorakos, M. Kyriakakou, A. Margeli, D. Hassiakos, I. Papassotiriou, C. Kanaka-Gantenbein, and A. Malamitsi-Puchner, “Circulating levels of inflammatory markers in intrauterine growth restriction.,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2010, p. 790605, 2010. (Citado en página 38.)
- [124] T. H. Metsälä, A. S. I. Siimes, K. J. Antila, J. Tuominen, and I. A. T. Välimäki, “Computer analysis of heart rate variation and breathing movements in fetal lambs,” *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 31, pp. 221–228, 5 1993. (Citado en página 39.)

- [125] R. L. Horner, D. Brooks, L. F. Kozar, K. Gan, and E. a. Phillipson, “Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 78, no. 6, pp. 2003–2013, 1995. (Citado en página 39.)
- [126] M. J. Parkes, “Breath-holding and its breakpoint,” *Experimental Physiology*, vol. 91, no. 1, pp. 1–15, 2006. (Citado en página 40.)
- [127] Y. C. Tzeng, P. D. Larsen, and D. C. Galletly, “Mechanism of cardioventilatory coupling: insights from cardiac pacing, vagotomy, and sinoaortic denervation in the anesthetized rat,” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 292, no. 4, pp. H1967–H1977, 2007. (Citado en páginas 44 y 45.)
- [128] F. Raschke, “The Hierarchical Order of Cardiovascular-Respiratory Coupling,” in *Cardiorespiratory and Cardiosomatic Psychophysiology* (P. Grossman, K. H. L. Janssen, and D. Vaitl, eds.), pp. 207–217, Boston, MA: Springer US, 1986. (Citado en páginas 44 y 46.)
- [129] P. D. Larsen and D. C. Galletly, “Cardioventilatory coupling in the anaesthetised rabbit, rat and guinea-pig,” *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 437, no. 6, pp. 910–916, 1999. (Citado en página 44.)
- [130] Y. C. Tzeng, P. D. Larsen, and D. C. Galletly, “Cardioventilatory coupling in resting human subjects,” *Experimental Physiology*, vol. 88, no. 6, pp. 775–82, 2003. (Citado en página 44.)
- [131] P. Larsen, E. Trent, and D. Galletly, “Cardioventilatory coupling: effects of IPPV,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 82, no. 4, pp. 546–550, 1999. (Citado en página 44.)
- [132] D. C. Galletly and P. D. Larsen, “Coupling of spontaneous ventilation to heart beat during benzodiazepine sedation,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 78, no. 1, pp. 100–101, 1997. (Citado en página 44.)
- [133] M. T. Clark, C. G. Rusin, J. L. Hudson, H. Lee, J. B. Delos, L. E. Guin, B. D. Vergales, a. Paget-Brown, J. Kattwinkel, D. E. Lake, and J. R. Moorman, “Breath-by-breath analysis of cardiorespiratory interaction for quantifying developmental maturity in premature infants,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 112, no. 5, pp. 859–867, 2012. (Citado en páginas 44 y 59.)

- [134] M. Rosenblum, A. Pikovsky, and J. Kurths, “Phase synchronization of chaotic oscillators,” *Physical Review Letters*, vol. 76, pp. 1804–1807, 1996. (Citado en página 45.)
- [135] M. G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, and R. Mrowka, “Identification of coupling direction: Application to cardiorespiratory interaction,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 65, no. 4, 2002. (Citado en páginas 45 y 64.)
- [136] M. J. K. Rosenblum, “Analysing Synchronization Phenomena from Bivariate Data by Means of the Hilbert Transform,” *Nonlinear Analysis of Physiological Data*, no. 1996, pp. 91–99, 1998. (Citado en página 45.)
- [137] H. Bettermann, D. Cysarz, and P. Van Leeuwen, “Detecting cardiorespiratory coordination by respiratory pattern analysis of heart period dynamics - The musical rhythm approach,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 10, pp. 2349–2360, 10 2000. (Citado en página 45.)
- [138] H. Bettermann, D. Cysarz, and P. V. Leeuwen, “Comparison of two different approaches in the detection of intermittent cardiorespiratory coordination during night sleep,” *BioMed Central Physiology*, vol. 2, p. 1, 12 2002. (Citado en páginas 45 y 51.)
- [139] M. Baumert, R. Brown, S. Duma, G. A. Broe, M. M. Kabir, and V. G. MacEfield, “Joint symbolic dynamics as a model-free approach to study interdependence in cardio-respiratory time series,” *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, pp. 3680–3683, 2012. (Citado en página 45.)
- [140] G. G. Berntson, J. T. Cacioppo, and K. S. Quigley, “Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications,” *Psychophysiology*, vol. 30, no. 2, pp. 183–196, 1993. (Citado en página 45.)
- [141] N. W. Goodman, “Observation and purpose: are ventilatory periodicities fine tuning or accidents of physiology?,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 81, pp. 107–108, 7 1998. (Citado en páginas 46 y 59.)
- [142] J. G. Papp, “Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart,” *Basic Research in Cardiology*, vol. 83, no. 1, pp. 2–9, 1998. (Citado en página 46.)

-
- [143] A. H. Jansen and V. Chernick, “Fetal breathing and development of control of breathing,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 70, no. 4, pp. 1431–1446, 1991. (Citado en página 49.)
- [144] M. Rosenblum, a. Pikovsky, J. Kurths, C. Schafer, and P. a. Tass, “Phase synchronization: from theory to data analysis,” *Handbook of Biological Physics*, vol. 4, no. August 2001, pp. 279–321, 2003. (Citado en páginas 50 y 51.)
- [145] J. Behar, F. Andreotti, S. Zaunseder, Q. Li, J. Oster, and G. D. Clifford, “An ECG Model for Simulating Maternal-Foetal Activity Mixtures on Abdominal ECG Recordings,” *Physiological Measurement*, vol. 35, no. 8, pp. 1537–1550, 2014. (Citado en páginas 51 y 53.)
- [146] A. Petrenas, V. Marozas, L. Sörnmo, and A. Lukoševičius, “An echo state neural network for QRST cancellation during atrial fibrillation,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 10, pp. 2950–2957, 2012. (Citado en página 53.)
- [147] R. Arias-Ortega, J. C. Echeverria, M. Guzman-Huerta, L. Camargo-Marin, M. J. Gaitan-Gonzalez, H. Borboa-Olivares, E. Portilla-Islas, S. Camal-Ugarte, C. Vargas-Garcia, M. R. Ortiz, and R. Gonzalez-Camarena, “Respiratory sinus arrhythmia in growth restricted fetuses with normal Doppler hemodynamic indices,” *Early Human Development*, vol. 93, pp. 17–23, 2015. (Citado en página 63.)

Lista de abreviaturas

- HF Componente de Alta Frecuencia
- ACV Acoplamiento cardioventilatorio
- AMP_{HF} Amplitud Instantánea del componente de Alta Frecuencia
- ARF Acinesia Respiratoria Fetal
- ECGA Electrocardiograma Abdominal
- EMD Descomposición de Modo Empírico
- IF_{HF} Frecuencia Instantánea del componente de Alta Frecuencia
- PFE Peso Fetal Estimado
- RCF Restricción del Crecimiento Fetal
- RMSSD Raíz Cuadrática Media de las Diferencias de Intervalos RR sucesivos



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00026

Matrícula: 207180073

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES CARDIORESPIRATORIAS FETALES EN LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

En la Ciudad de México, se presentaron a las 16:00 horas del día 27 del mes de octubre del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ
DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA
DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ
DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA



RONALD ARIAS ORTEGA
ALUMNO

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

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: RONALD ARIAS ORTEGA

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

Aprobar

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

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

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTA

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ

VOCAL

DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA

VOCAL

DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ

SECRETARIO

DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA