

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS



Casa abierta al tiempo

**“ARRITMIA SINUSAL RESPIRATORIA FETAL A LO LARGO DEL
EMBARAZO Y SU RELACIÓN CON MOVIMIENTOS
RESPIRATORIOS Y BIENESTAR FETALES”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A

MARÍA DEL ROCÍO ORTIZ PEDROZA

DIRECTORES:

Dr. Rubén Román Ramos

Dr. Ramón González Camarena

ASESOR:

Dr. Salvador Carrasco Sosa

MÉXICO, D.F.

JUNIO DE 2007

“El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Postgrados de Excelencia del CONACYT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las
Unidades Iztapalapa y Xochimilco
Aprobó la tesis que presentó

María del Rocío Ortiz Pedroza

El día 26 de Junio de 2007 .

Sinodales:

Dr. Rubén Román Ramos (Presidente) _____

Dra. Ma. del Carmen Sánchez Pérez (Secretaria) _____

Dr. Ramón González Camarena (Vocal) _____

Dr. Salvador Carrasco Sosa (Vocal) _____

Dr. Manuel Martínez Meraz (Vocal) _____

DEDICATORIA

A Mike, Miguelin y Dianis por traer tanto amor y alegría a mi vida.

A mis papás por ser para mí un ejemplo de amor y dedicación y por enseñarme a ver la vida con optimismo.

A mis hermanas, con quienes he compartido tantos momentos felices.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de manera muy especial a Ramón por contagiarme su entusiasmo por la investigación, tratando siempre de buscar medios para dar respuesta a tantas preguntas que surgen en el camino, pero sobre todo por su amistad y su sencillez

A mis directores y asesor: Dr. Rubén Román, Dr. Ramón González y Dr. Salvador Carrasco por servir de guías en la realización de este proyecto de tesis y darme la oportunidad de trabajar con ellos.

A Alfonso por su amistad y por haber sido una pieza clave para la realización del trabajo experimental de la presente tesis.

Al Dr. Carlos Vargas García, al Dr Sergio Camal Ugalde, a la LEO Tere, a Lore a Chela y al resto del personal del Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios del Nacimiento (CIMIGEN), por darnos todas las facilidades para llevar a cabo este proyecto dentro de sus instalaciones, pero principalmente por su gran apoyo durante la realización del mismo.

A Mike por demostrarme su amor en todo momento.

A Tere, Aída, Alfonso y Juan Carlos por su amistad y por el gran apoyo que siempre he recibido de ellos.

A todos los que contribuyeron a la realización de esta tesis, aportando ideas y realizando proyectos relacionados con ella: Jatziri, Oscar, Raquel, Mauricio, Rene, Israel, Emmanuel, Ale, Lupita, Lidia, Diana, José Luis, Daniel, Jordi, Marco, Fernando, Rubí, Elsa, Cesar, Rene y muy especialmente a Eric y a Juan Carlos.

A las que en su momento fueron las futuras madres que accedieron a participar en el estudio y principalmente a sus bebés que sin estar conscientes de ello, nos dejaron asomarnos a su cuerpecito y nos dieron un poco de ellos al permitirnos extraer la información indispensable para el desarrollo de esta tesis.

RESUMEN

Introducción. La arritmia sinusal respiratoria (ASR) es la fluctuación rítmica de los periodos cardiacos en concordancia con la frecuencia respiratoria y está mediada principalmente por las influencias parasimpáticas del SNA sobre el nodo SA. No obstante que la ASR se ha estudiado ampliamente durante la vida extrauterina, el conocimiento sobre su desarrollo durante la vida intrauterina es incompleto. La actividad mecánica de los músculos respiratorios inicia en la vida fetal con los Movimientos Respiratorios Fetales (MRF). La presencia de los MRF y su ritmicidad implican una integridad neuromuscular y una maduración de los mecanismos de control involucrados. Si además de esto existiese una relación entre la presencia de dichos MRF y las variaciones de la frecuencia cardiaca, implicaría una tendencia hacia la sincronización de los centros nerviosos de control de ambas variables fisiológicas, como ocurre en el adulto sano dando lugar a la ASR. Pero, ¿En qué momento se establece la asociación entre los controles respiratorios y cardiacos, y por tanto la ASR en el feto? ¿Se relaciona con la condición fetal y/o la del recién nacido? La presente tesis tiene por objeto estudiar el comportamiento de algunos de los indicadores de la ASR en fetos de diferentes edades gestacionales y en presencia y ausencia de MRF, así como analizar si dichos indicadores se modifican para algunos casos de estudio con posible evidencia de riesgo en el embarazo y/o condición adversa del recién nacido.

Método. Se realizó el registro simultáneo del ECG abdominal y de la presencia de MRF y movimientos corporales en ciento veintitrés mujeres con

embarazos de bajo a alto riesgo de entre 20 y 40 semanas de gestación (SDG). Se extrajeron 142 series de tiempo de los intervalos RR fetales, pertenecientes a 70 de las mujeres estudiadas, de un total de 251 registros realizados (57%). Las mujeres fueron clasificadas según su edad gestacional en cinco grupos: Grupo 1 (G1): 20 a 24 semanas de gestación (SDG); G2: 24 semanas un día (24/1) a 28 SDG; G3: 28/1 a 32 SDG; G4: 32/1 a 36 SDG y G5: 36/1 a 40 SDG. Como indicador de bienestar fetal se empleó el perfil biofísico (PBF) mayor a 8 (modificado por Vintzileos); se clasificó como recién nacido saludable el que obtuviera puntajes de 7 o más para la valoración APGAR a 1 y 5 minutos; Silverman de 0; Capurro entre 37 y 40:6; y Vargas de 2. Se determinaron 6 indicadores de la ASR fetal (ASRF): 1) Raíz cuadrática media de diferencias entre intervalos RR consecutivos (RMSSD); 2) Promedio de los Intervalos RR (RR_{PROM}); 3) Desviación estándar de los intervalos RR (RR_{DE}); 4) El exponente de escala de corto plazo α_1 ; 5) Potencia en la banda de los MRF en el espectro (PMRF); y 6) Potencia relativa entre la banda de los MRF y la potencia total en el espectro (PMRFR). Se analizó el comportamiento de cada uno de los indicadores para los diferentes grupos de edad gestacional, en presencia y ausencia de MRF y para los casos con puntajes de perfil biofísico y condición del recién nacido normales con respecto a los anormales. Las comparaciones estadísticas se realizaron entre grupos y entre condiciones por pruebas de ANOVA o por prueba T de Student para muestras tanto independientes como pareadas cuando el análisis así lo requería. El nivel de significancia se tomó con $p < 0.05$.

Resultados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos con edades gestacionales entre 20 y 32 semanas con respecto a aquellos entre 32 y 40, para RMSSD y RR_{DE} y PMRFR, con valores mayores para los últimos. Se observaron valores significativamente mayores para RMSSD, PMRF y PMRFR durante la presencia de MRF con respecto a acinesia para los grupos de 32 a 36 SDG. Para los primeros grupos (20 a 28 SDG), los valores fueron ligeramente mayores para acinesia que para MRF (con diferencias estadísticamente significativas para RMSSD). No siempre se observó una concordancia precisa entre la frecuencia de los MRF y la frecuencia del componente de altas, principalmente en los grupos de edades tempranas. A diferencia de lo observado en el adulto, la relación entre frecuencia de los MRF y los indicadores de la ASRF no disminuyó de manera abrupta para frecuencias altas (filtro pasa bajas). Varios de los casos con perfil biofísico y/o condición al nacimiento anormales quedaron fuera de las desviaciones estándar de la ASRF (principalmente para grupos con 32 a 40 SDG).

Conclusiones. Los resultados de esta tesis indican que la ASRF entre 20 a 28 SDG, es similar en presencia y en ausencia de MRF y que la asociación entre los controles respiratorios y cardiacos es aún baja. Por otro lado, a partir de la semana 28 de gestación se hace evidente una mayor magnitud de la ASRF en presencia de MRF, así como una mejor integración entre los controles respiratorios y cardiacos. Al parecer existe un comportamiento diferente de la ASR en los fetos con PBF anormal, así como en algunos otros que manifestarán condiciones adversas al nacimiento; sin embargo los datos no son concluyentes.

ABSTRACT

Introduction. Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) can be simply defined as the variations in heart rate that simultaneously occur with the respiratory activity. RSA is mainly mediated by parasympathetic influences from the Autonomous Nervous System to the sinoatrial node. Knowledge about its development during intra-uterine life is incomplete, even that RSA has been widely studied during extra-uterine life. The respiratory muscles mechanical activity starts during fetal life and are referred to Fetal Respiratory Movements (FRM). The presence and rhythmicity of FRM are related to the neuro-muscular integrity and also to the maturation of the control mechanisms involved. In case of existing a relationship in the fetus between the presence of FRM and heart rate variations, it could be assumed to result from the synchronization (or coupling) among both nervous centers, in accordance to what occurs in adults giving place to the RSA. But, when does the association between cardiac and respiratory controls start? Is this association related to fetal wellbeing or fetal outcome? The objective of this thesis is to study how some RSA parameters of fetuses with different gestational ages change in presence and absence of FRM; as well as analyzing how the parameters change in relation to fetal or new born risk.

Method. Abdominal electrocardiogram, FRM and fetal body movements were simultaneously acquired from 123 women with low or middle risk pregnancies at gestational ages ranging from 20 to 40 weeks (w). One hundred and forty two RR time series from 70 women were successfully extracted from 251 recordings

obtained (57%). Women were classified depending on their gestational age in 5 groups: Group 1 (G1): 20 to 24 w; G2: 24 weeks and 1 day (24/1) to 28 w; G3: 28/1 to 32 w; G4: 32/1 to 36 w; and G5: 36/1 to 40 w. To identify fetal wellbeing a Biophysical Profile (BPP) more than 8 was considered as fetal wellbeing; Newborns were classified as healthy when APGAR (1' and 5'), Silverman, Capurro, and Vargas were 7 or more, 0, 37 to 40:6, and 2 respectively. Six fetal RSA (FRSA) parameters were obtained: 1) root-mean-square of successive differences (RMSSD); 2) the mean value of the RR intervals (RR_{MEAN}); 3) standard deviation of the RR intervals (RR_{SD}); 4) short-range scaling exponent α_1 ; 5) the power on the spectrum over the FRM frequency band (PFRM); and 6) the relative power ratio of the FRM frequency band to the total band (PFRMR). FRSA parameters were analyzed for each gestational age group, during FRM episodes and during respiratory akinesis, as well as for cases with normal BPP and fetal outcome and those abnormal cases. Statistical comparisons among groups and conditions were made using ANOVA or t tests for independent or matched samples depending on the analysis. Significant differences were considered for $p < 0.05$.

Results. RMSSD, RR_{SD} and PFRMR were significantly different for groups with gestational ages between 20 and 32 w versus 32 and 40 w, finding larger values in the last group. RMSSD, PFRM, and PFRMR were significantly larger during FRM episodes than during respiratory akinesis for groups of 32 to 36 w. Groups from 20 to 28 w showed larger values of all parameters except PMRFR during akinesis than during FRM (significantly only for RMSSD). The FRM

frequencies were not always in precise agreement with the RR higher frequency components, particularly for groups at early ages. As seen in adults, an abrupt fall of FRSA parameters at high FRM frequencies (low pass filter effect) was not found. Several cases with low BPP or abnormal fetal outcome had FRSA values beyond the range of standard deviation obtained for normal cases (mainly for groups with 32 to 40 w).

Conclusions. FRSA parameters during FRM and respiratory akinesis were similar for fetuses with 20 to 28 w, showing low coupling between cardiac and respiratory centers. Yet a larger FRSA magnitude during FRM is observed from fetuses after 28 w, so indicating a better integration between cardiac and respiratory control centers. It seems that FRSA parameters show different behavior for fetuses with abnormal BPP and perinatal outcome, but these data are not conclusive.

ÍNDICE

Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Resumen	vii
Abstract	x
Índice	xiii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
A. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC)	2
B. Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR)	4
C. Mecanismos de generación y control de la ASR	5
D. Medición de la ASR	7
E. Utilidad de la medición de la ASR	13
F. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca Fetal (VFCF)	14
1. Factores que influyen en la frecuencia cardíaca fetal	14
2. Relación de la frecuencia cardíaca y el bienestar fetal.....	16
G. Movimientos Respiratorios Fetales (MRF)	17
1. Descripción	17
2. Patrones de los MRF y factores que los afectan.....	19
3. Relación de los MRF con el bienestar fetal.....	20
H. Desarrollo de los Sistemas Cardiovascular, Respiratorio y Nervioso en el feto	21

I. Arritmia Sinusal Respiratoria Fetal (ASRF)	26
1. Descripción.....	27
2. ASRF y bienestar fetal.....	29
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	30
IV. HIPÓTESIS	32
V. OBJETIVOS	33
A. Objetivo General	33
B. Objetivos Específicos	33
VI. MÉTODO	35
A. Sujetos	35
B. Adquisición de Señales	41
1. Electrocardiograma abdominal	42
2. Movimientos fetales	43
C. Protocolo de estudio	46
D. Parámetros de los MRF y de la ASR	47
1. Serie de tiempo de la VFC	47
2. Parámetros de los MRF	48
3. Parámetros de la VFC	48
a) En el dominio del tiempo	50
b) En el dominio de la frecuencia	50
c) Modalidades de análisis	51
d) Presencia de MRF	53

d) Presencia de movimientos corporales fetales	54
E. Análisis estadístico	55
VII. RESULTADOS.....	58
A. Descripción de la población	58
B. Caracterización de las señales por ventanas de actividad fetal.....	60
C. Distribución de los casos de estudio	60
D. ASRF y edad gestacional	62
E. ASRF durante MRF y acinesia respiratoria	69
F. ASRF para casos de estudio con riesgo en el embarazo y consecuencias adversas al nacimiento	75
G. ASRF y frecuencia de MRF	75
VIII. DISCUSIÓN.....	81
IX. CONCLUSIONES.....	89
X. BIBLIOGRAFÍA	91
ANEXO 1. Estados conductuales fetales	100

I. INTRODUCCIÓN

En la presente tesis primeramente se exponen los conceptos más importantes relacionados con la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR), por ser éste el fenómeno fisiológico alrededor del cual gira la misma. En una primera parte de los antecedentes se plantea el panorama general de dicha variable fisiológica con base en estudios en adultos, de tal manera que se presentan los conceptos de variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la ASR, los mecanismos de generación y control de la ASR, los métodos que se han propuesto para medir la ASR y algunos ejemplos de la posible utilidad clínica que ha demostrado tener en sujetos adultos.

Posteriormente se describen los antecedentes relacionados con la ASR en el feto, con el propósito de resaltar algunas de las variantes que deben ser consideradas para su estudio en esta etapa de la vida, en comparación con los estudios en el adulto. Las temáticas tratadas en este caso son: factores que influyen en la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal; relación entre la frecuencia cardiaca fetal y el bienestar fetal; concepto de “movimientos respiratorios fetales” (MRF), patrones y factores que influyen en ellos; relación entre los MRF y el bienestar fetal; y finalmente algunos de los antecedentes relacionados con la Arritmia Sinusal Respiratoria Fetal (ASRF).

Pero, ¿por qué estudiar la ASRF? ¿Qué información puede proporcionar sobre la fisiología fetal? ¿Qué consideraciones deben tomarse en cuenta para estudiarla?

En las secciones de planteamiento del problema, justificación e hipótesis se da respuesta a estas preguntas.

Posteriormente se presentan los objetivos y el método que se siguió para alcanzarlos. Para este último aspecto, se describen las características de la población estudiada, la forma en la que se realizó el protocolo experimental para la adquisición de datos, la forma en la que se calcularon los parámetros de la ASRF y el tipo de análisis estadístico realizado.

Los resultados se presentan con base en los objetivos específicos, es decir, analizando el comportamiento de la ASRF en relación la edad gestacional, en relación con la presencia y ausencia de MRF, en relación con el bienestar fetal y/o la condición del recién nacido y finalmente en relación con la frecuencia de los MRF. Finalmente en la discusión y las conclusiones, se exponen los hallazgos principales del estudio de la ASRF.

II. ANTECEDENTES

A. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC)

La frecuencia cardíaca (FC) puede definirse como el número de veces que late el corazón en un determinado tiempo, o como el tiempo que transcurre entre latidos consecutivos. Las unidades que generalmente se manejan para esta variable fisiológica son los latidos por minuto para el primer caso y los segundos (o milisegundos) para el segundo. La FC de un adulto sano cambia latido a latido describiendo patrones característicos que reflejan diversos mecanismos fisiológicos de control. A dichas fluctuaciones de la frecuencia cardíaca se les conoce comúnmente como Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). La frecuencia y el

ritmo cardiaco están en gran medida bajo el control del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), el cual está conformado por el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático (vago). Varios estudios de las últimas tres décadas han permitido establecer que la VFC puede considerarse como un marcador cuantitativo de la actividad del SNA [1]. La influencia parasimpática de la frecuencia cardiaca está mediada por la liberación de acetilcolina por el nervio vago, resultando en el inicio de una despolarización diastólica lenta y por lo tanto en una disminución de la FC, mientras que la del simpático está mediada por la liberación de epinefrina y norepinefrina resultando en una aceleración de la despolarización diastólica (aumentando la FC). Las actividades eferentes del simpático y el parasimpático que se dirigen hacia el nodo seno-auricular (marcapasos cardiaco) están caracterizadas por descargas altamente sincronizadas con cada ciclo cardiaco y que pueden estar moduladas por osciladores centrales en el cerebro (centros respiratorio y vasomotor) y por osciladores periféricos (oscilación en la presión arterial y la debida a los movimientos respiratorios). Estos osciladores generan fluctuaciones rítmicas en la descarga neural eferente que se manifiestan como oscilaciones de corto y largo plazo del periodo cardiaco [2].

Para el estudio de la VFC se han sugerido algunos métodos de análisis tanto en el dominio del tiempo (análisis temporal) como en el de la frecuencia (análisis espectral). Gracias al análisis espectral se ha llegado a un mejor entendimiento de los efectos de modulación de los mecanismos neurales en el nodo seno-auricular, lo que ha permitido establecer, entre otras cosas, que la actividad eferente

parasimpática es la que en mayor medida contribuye al componente de alta frecuencia de la VFC, el cual a su vez está asociado con el ciclo respiratorio [3].

B. Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR)

La ASR es la fluctuación rítmica de los periodos cardiacos en concordancia con la frecuencia respiratoria y está caracterizada por el acortamiento y alargamiento del periodo cardiaco de manera sincronizada con la inspiración y la espiración, respectivamente [4]. Específicamente, se sabe que para una frecuencia respiratoria típica en el adulto en reposo de 12 respiraciones por minuto (rpm) se presenta una aceleración cardiaca durante la inspiración y una desaceleración durante la espiración.

En la figura 1 se muestran las series de tiempo de la respiración y la frecuencia cardiaca de un sujeto (adulto) con respiración controlada a 6, 10, 15 y 20 rpm (0.1, 0.17, 0.25 y 0.33 Hz) en la que se puede apreciar el fenómeno de la ASR por la similitud de las formas de onda de ambas señales. En esta figura también puede notarse que la amplitud de las oscilaciones de la frecuencia cardiaca disminuye conforme la frecuencia respiratoria aumenta. Además de esta dependencia de la ASR con la frecuencia respiratoria existe un acuerdo general de su dependencia con el volumen corriente [5-9]. Es decir, la amplitud de los cambios de la frecuencia cardiaca, a una frecuencia respiratoria específica, aumenta con incrementos en el volumen corriente.

C. Mecanismos de generación y control de la ASR

La ASR es el resultado de una integración muy compleja de mecanismos de generación y control que aún no están perfectamente definidos, pero se puede decir que destacan tanto la actividad eferente simpática como la vagal y la distensión del nodo seno-auricular (SA) con cada respiración al modificarse el retorno venoso.

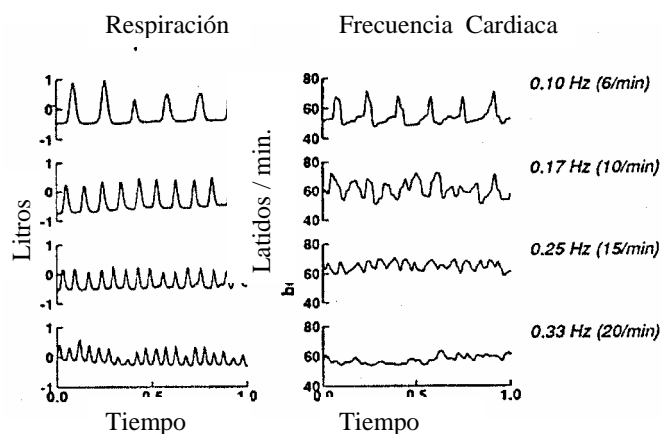


Figura 1. Series de tiempo de la respiración y la frecuencia cardíaca con respiración controlada a 0.1, 0.17, 0.25 y 0.33 Hz (6, 10, 15 y 20 rpm). Extraído de J. P Saul, R.J. Cohen. *Respiratory Sinus Arrhythmia from Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications* edited by MN Levv. PJ Schwartz © 1994. Futura Publishing Co. Inc.. Armonk. NY

La respiración afecta la FC central y mecánicamente. Influye simultáneamente y de manera directa a través de 1) el Sistema Nervioso Central (SNC) por el acoplamiento entre los centros respiratorio y cardiaco en el tallo

cerebral y 2) el estiramiento del nodo SA que ocurre por el aumento del retorno venoso y del volumen sanguíneo en la aurícula (y por lo tanto de su tamaño) con cada inspiración. La respiración también influye pero de manera indirecta en la FC a través de la estimulación refleja cardiopulmonar y arterial, tanto por receptores de presión (baroreflejo), como de concentración de CO_2 (quimiorreceptores) en el corazón y la vasculatura así como por receptores de estiramiento pulmonar y del tórax [10] (figura 2). En la modulación mecánica ocurre una secuencia de eventos que inicia con la estimulación del nervio frénico, la cual da origen a la ventilación, ocasionando cambios en las presiones venosas y arteriales así como en el flujo sanguíneo, lo que a su vez provoca cambios en la precarga ventricular. Todos estos cambios son percibidos por los baroreceptores arteriales y cardiopulmonares. El aumento del tamaño auricular así como el estiramiento de los pulmones durante la inspiración, por ejemplo, inhiben la actividad vagal ocasionando un aumento en la frecuencia cardíaca. En el modelo de la figura 2 puede notarse que: 1) La respiración entra al circuito de control cardiovascular tanto mecánica como centralmente, 2) El efecto mecánico de la respiración influye en varios sistemas, 3) La naturaleza de circuito cerrado de los mecanismos de control de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea dificultan el establecimiento de conclusiones acerca de su causalidad 4) Independientemente de cuál sea el estímulo, los cambios en la frecuencia cardíaca representan una versión filtrada de las señales simpáticas (para frecuencias respiratorias bajas) y vagales (todas las frecuencias respiratorias) que actúan sobre el nodo SA.

Finalmente se puede decir que aún cuando no es perfectamente claro el mecanismo por el cual se produce la ASR, la idea más aceptada es que está mediada principalmente por las influencias parasimpáticas del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) sobre el nodo SA, por lo que se considera como el indicador más relevante de la actividad vagal, y su estudio se ha utilizado como índice de control vagal sobre el corazón, proveniente tanto del flujo central modulador vagal, del tono cardíaco vagal y de la respuesta barorrefleja parasimpática [11, 12].

D. Medición de la ASR

El interés por contar con una medida de la ASR ha ocasionado el desarrollo de diversas técnicas de medición en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia, dando lugar a una serie de parámetros, sin que a la fecha exista uno considerado como estándar.

Los principales parámetros en el dominio del tiempo que se han utilizado para medir la VFC en general y la ASR en particular en el adulto son: 1) El promedio de las diferencias entre el máximo y el mínimo intervalo RR durante el ciclo respiratorio, denominado variación del periodo cardíaco (VPC) [10]; 2) El decremento en el intervalo RR (en milisegundos) causado por la eliminación de la influencia del parasimpático en el corazón sin alteración del simpático (Control parasimpático) [10]; 3) El valor promedio de la serie de los intervalos RR (RR_{PROM}) [13, 14]; 4) La desviación estándar de la serie de los intervalos RR (RR_{DE}) [10, 13-

15], y 5) la raíz cuadrada del valor medio de las diferencias sucesivas al cuadrado en la serie de los intervalos RR (RMSSD) [1].

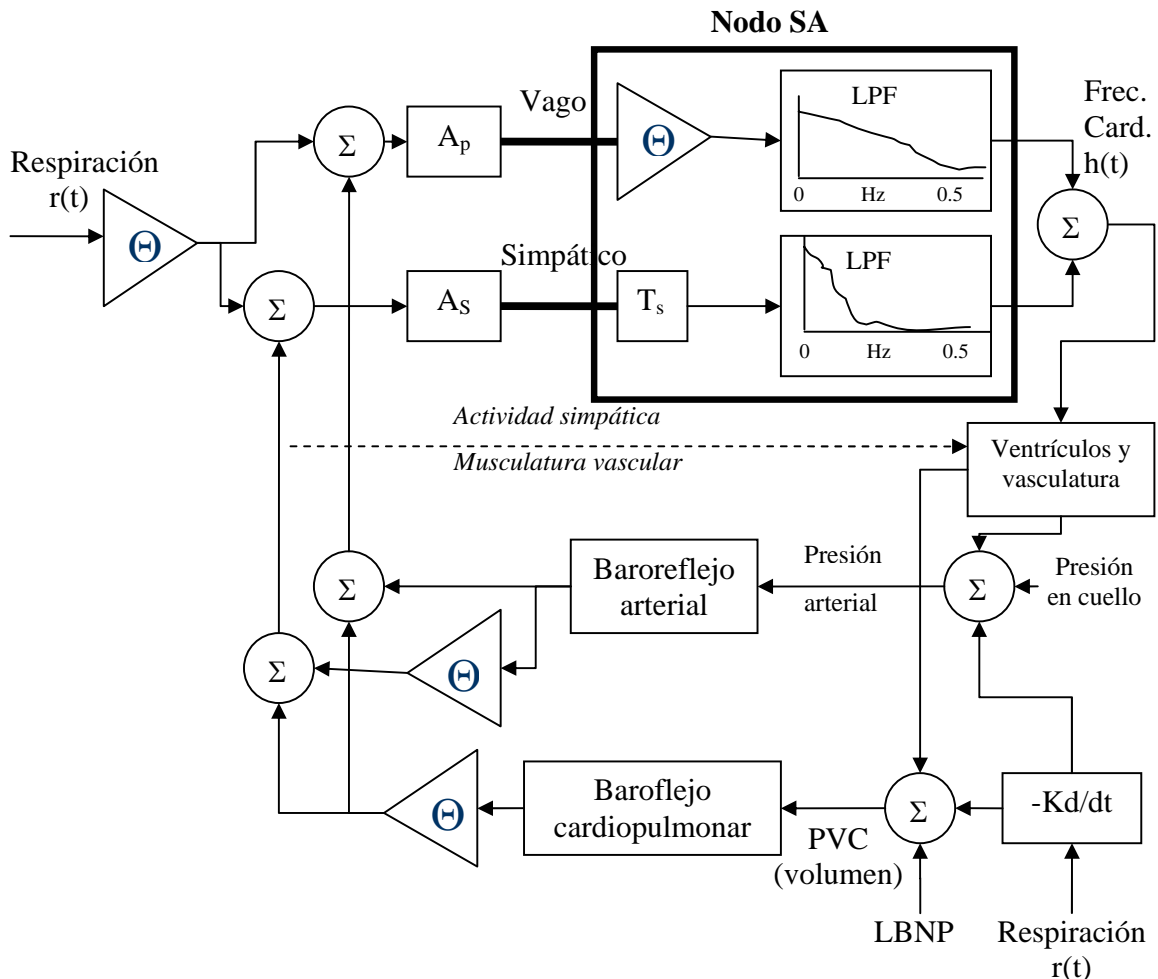


Figura 2. Modelo simplificado del control de la frecuencia cardíaca que muestra como entra la respiración al sistema de control mecánicamente y su efecto en la actividad vagal y simpática en el tallo cerebral. Todas las respuestas baroreflejas y respiratorias son filtradas a través del nodo SA. El efecto de la actividad simpática periférica en la musculatura vascular no está definido de manera precisa. LBNP: presión negativa en la parte inferior del cuerpo (por sus siglas en inglés), PVC: presión venosa central. Extraído de J. P Saul, R.J. Cohen. *Respiratory Sinus Arrhythmia* from Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications edited by MN Levy, PJ Schwartz © 1994, Futura Publishing Co. Inc., Armonk, NY.

El principal defecto de los parámetros VPC, RR_{PROM} , RR_{DE} y RMSSD es que no toman en cuenta las características del estímulo respiratorio, especialmente la frecuencia y la amplitud de la respiración. Además, están sujetos a errores aleatorios introducidos por el hecho de que no todas las arritmias sinusales son de origen respiratorio (p. ej. las debidas a la regulación de la presión y de la temperatura). Es por ello que se ha comenzado a utilizar el espectro de potencia de la frecuencia cardíaca con el fin de identificar la porción específica de la frecuencia cardíaca que coincide con la respiración (análisis en el dominio de la frecuencia).

Para el cálculo de los parámetros espectrales primero es necesario representar las series de tiempo en el dominio de la frecuencia, para lo cual se han utilizado diversos métodos de estimación, como aquellos basados en el análisis de Fourier y los métodos autorregresivos [11]. El espectro de potencia de una señal es una técnica con la que es posible transformar una señal en el dominio del tiempo hacia el dominio de la frecuencia para cuantificar en este dominio las varianzas como una función de la frecuencia (figura 3). Las varianzas relacionadas con los picos presentes en el espectro pueden medirse calculando el área bajo la curva del espectro (potencia) en el intervalo de frecuencia específico (por ejemplo el correspondiente a la respiración, usualmente > 0.15 Hz para el adulto). Parece ser claro que cuando la frecuencia respiratoria (FR) está por arriba de 0.15 Hz, el pico en el espectro de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) a la frecuencia correspondiente a la FR está estrictamente relacionada con la respiración y está mediada casi completamente por la actividad eferente vagal [16-18], por lo que

algunos investigadores lo han utilizado como un indicador del nivel de actividad eferente vagal cardiaco promedio (tono). De allí que el uso de la potencia del pico en el espectro de potencia de la frecuencia cardiaca a la frecuencia respiratoria se considera un método de medición de la ASR superior a los métodos en el dominio del tiempo ya que con estos últimos no es posible distinguir de entre la porción de las variaciones de la frecuencia cardiaca no vinculadas con la actividad respiratoria (ver figura 3).

Algunos de los parámetros espectrales que se han utilizado para medir la ASR en el adulto son: 1) La integral en unidades absolutas de la densidad de potencia espectral de los intervalos RR en la banda de 0.04 a 1 Hz, denominada potencia total (PT) [1]; 2) La relación entre potencia total para un conjunto de frecuencias respiratorias y potencia total correspondiente a la frecuencia respiratoria de 12 por minuto (potencia total normalizada PTN) [13], 3) La integral en unidades absolutas en el rango de la banda respiratoria en el espectro de los intervalos RR (potencia en la banda de la respiración, o PR) [19]; 4) La relación entre potencia en la banda respiratoria y potencia total (potencia en la banda de la respiración normalizada, PRN) [13]; 5) La integral en unidades absolutas de la densidad de potencia espectral de los intervalos RR en la banda de frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz, normalizada con la potencia total (componente de baja frecuencia BF) [1]; 6) La relación entre los componentes de baja frecuencia y alta frecuencia entre 0.15 y 1 Hz normalizados con la potencia total (relación baja /alta, B/A) [1], y 7) La respuesta

en frecuencia o función de transferencia de la frecuencia cardiaca a la respiración como una función de la frecuencia respiratoria (fig 4),[10].

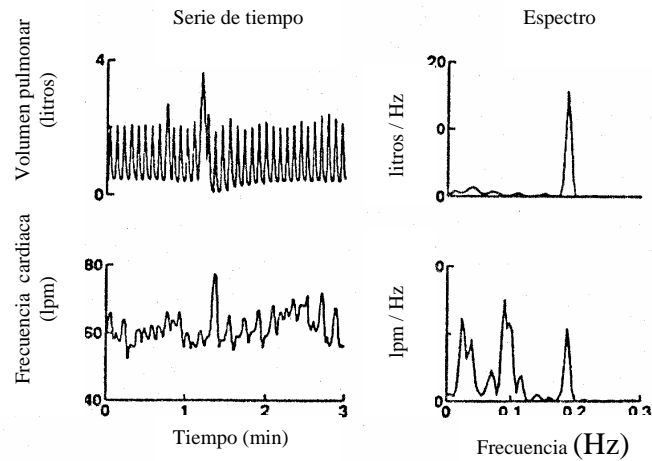


Figura 3. Potencia espectral de la frecuencia cardiaca y de la respiración. Extraído de J. P Saul, R.J. Cohen. *Respiratory Sinus Arrhythmia from Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications* edited by MN Levy, PJ Schwartz © 1994, Futura Publishing Co.. Inc., Armonk, NY.

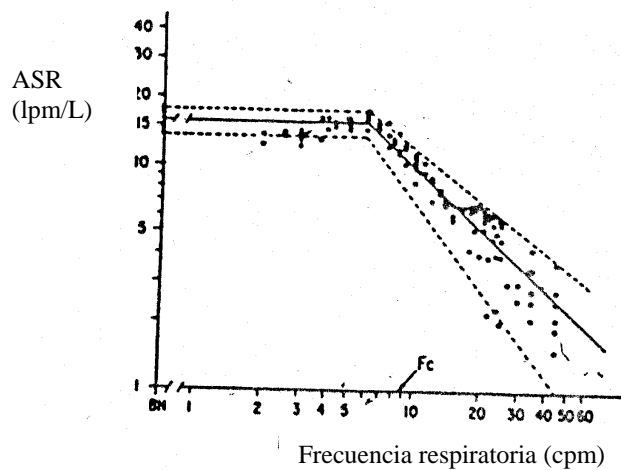


Figura 4. Función de transferencia entre respiración y frecuencia cardiaca. Extraído de J. P Saul, R.J. Cohen. *Respiratory Sinus Arrhythmia from Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications* edited by MN Levy, PJ Schwartz © 1994, Futura Publishing Co.. Inc., Armonk, NY.

Además de los parámetros en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia, existe otro parámetro, conocido como α_1 que si bien no se ha mencionado específicamente como parámetro de medición de la ASR, sí se ha vinculado con las oscilaciones de baja y alta frecuencia de la VFC y los mecanismos de control que dan origen a éstas [20-22]. El parámetro α_1 se obtiene de las series de tiempo de la VFC mediante el método de análisis conocido como análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA por sus siglas en inglés). Con este tipo de análisis se busca distinguir entre las fluctuaciones intrínsecas generadas por sistemas complejos y aquellas causadas por estímulos externos o ambientales que actúan sobre el sistema. Las variaciones debidas a estímulos extrínsecos se presume que causan un efecto local, mientras que las variaciones debidas a dinámica intrínseca del sistema se presume que exhiben correlación de largo plazo. El análisis de fluctuaciones sin tendencia mide el comportamiento invariante a las escalas ya que evalúa las tendencias para todos los tamaños, las cuales exhiben propiedades fractales (patrones similares para variaciones en las escalas de tiempo). El cálculo de los componentes de este tipo de análisis involucra la sustracción de tendencias locales (más probablemente relacionadas con el estímulo externo) con el propósito de obtener las correlaciones que son causadas por la no-estacionariedad y para ayudar a cuantificar el carácter de correlación fractal de largo plazo que representa la naturaleza intrínseca del sistema [23]. Para calcular el índice fractal α_1 inicialmente se van sumando las diferencias entre cada uno de los intervalos RR y el intervalo RR promedio para después dividir la serie resultante en ventanas de

igual número de intervalos y se calcula para diferentes tamaños de ventanas (escalas). La gráfica log-log de las fluctuaciones a las diferentes escalas se aproxima a un modelo lineal en donde α es la pendiente, o bien el exponente de n , donde n es el tamaño de la ventana (número de intervalos RR analizados). En particular $\alpha=1$ es la pendiente de la gráfica log-log para tamaños de ventana desde 4 hasta 11 latidos, por lo que se considera un análisis de corto plazo [24]. Una pendiente o exponente a escala α de 0.5 indica ruido blanco y ausencia de correlaciones de largo plazo, un exponente de 1 refleja comportamiento de procesos $1/f$ con correlaciones fractales persistentes.

E. Utilidad de la medición de la ASR

La ASR tiene una utilidad potencial como índice no invasivo de los efectos vagales en el corazón. La ASR no es una medida clínica de la actividad eferente vagal cardiaca promedio, sino que mide la respuesta o modulación vagal, lo que constituye un parámetro clínico importante que ha sido correlacionado con el resultado clínico de diversas enfermedades. La medición de la ASR actualmente representa una prueba autonómica formal de pacientes con sospecha de neuropatía diabética en los que no se presenta la ASR indicando decremento o ausencia de control vagal, dependiendo de la severidad de la neuropatía [25]. También se ha observado un decremento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en general y de la ASR en particular en presencia de infarto agudo al miocardio [26] y se ha

encontrado una reducción proporcional a la severidad angiográfica en casos de estenosis de la arteria coronaria [27].

F. Variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal (VFCF).

1. Factores que influyen en la frecuencia cardiaca fetal

En el feto existen factores tanto maternos como fetales que pueden influir en el comportamiento de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca fetal; a continuación se mencionan algunos de los más importantes [28].

Factores maternos

La posición supina materna en el tercer trimestre del embarazo causa compresión de grandes vasos con disminución del retorno venoso, ocasionando desaceleraciones o bradicardia fetal sostenida que regresa a su valor normal, cuando la paciente se coloca en posición semifowler y en decúbito lateral izquierdo. Las convulsiones maternas epilépticas o eclámpticas, pueden ocasionar hipoxia materna y por lo tanto fetal, lo cual conduce a una bradicardia fetal sostenida con variabilidad disminuida y posteriormente una taquicardia compensatoria posterior al ataque. La fiebre materna, por su parte, ocasiona taquicardia materna y fetal. Si la taquicardia fetal está acompañada de desaceleraciones variables o desaceleraciones tardías (las que ocurren un cierto tiempo después de cada contracción uterina), puede ser muy probable la existencia de infección materna y/o intrauterina. El paso de la hormona tiroidea a través de la placenta ocasiona taquicardia fetal, sin que se observen cambios en la variabilidad o en la reactividad

(aceleración de la frecuencia cardiaca fetal debida a presencia de movimientos fetales). Otros factores frecuentes son un Periodo expulsivo prolongado, DPPNI, IBP sangrante, Polisistolia uterina, Hipertonía uterina, Trabajo de parto prolongado y ruptura de membranas, entre otras, las cuales causan Sufrimiento Feta Agudo (SFA).

Factores fetales

Se reconoce que las condiciones patológicas fetales, tales como el daño cerebral, las anomalías cardiacas congénitas y la hipoxia, están relacionadas con patrones anormales de la frecuencia cardiaca fetal. En fetos con retardo severo en el crecimiento la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el número de movimientos fetales y el número de aceleraciones se pueden ver reducidos, mientras que la frecuencia cardiaca basal (línea de base) se ve incrementada. Los factores más importantes que influyen en la frecuencia cardiaca fetal son la edad gestacional, los estados conductuales fetales, y más específicamente los movimientos involucrados en dichos estados conductuales.

Edad fetal. La frecuencia cardiaca fetal o línea de base del feto de 7 a 8 semanas de gestación (SDG) es de 70 a 80 latidos por minuto (lpm), muestra un pico de aproximadamente 180 lpm a las 10 SDG para gradualmente irse reduciendo hacia el término del embarazo, de tal manera que en la semana 20 es significativamente mayor que para la semana 32 y 38 de gestación. El número de aceleraciones y la VFC se incrementan conforme el embarazo progresa. Los incrementos en la VFC son más aparentes durante el sueño activo fetal (estado 2F). Durante el sueño

quieto (estado 1F) a lo largo de la gestación existe una tendencia hacia un decremento ligero de la variabilidad. En el segundo trimestre las desaceleraciones breves de magnitud variable exceden al número de aceleraciones y conforme el feto madura las desaceleraciones desaparecen dando lugar a una mayor aparición de aceleraciones. La incidencia, amplitud y duración de las aceleraciones aumentan a lo largo del tercer trimestre del embarazo y el porcentaje de movimientos fetales acompañados de aceleraciones se incrementan con la edad gestacional. Desde las semanas 30 a 32 y hacia delante, es más evidente la coordinación entre los movimientos fetales y la VFC, dando lugar a la aparición de los estados conductuales fetales y los patrones de la VFCF asociados a éstos (ver anexo 1 para más información al respecto).

2. Relación de la frecuencia cardiaca y bienestar fetal

A pesar de que existen una gran cantidad de factores tanto fisiológicos como patológicos que influyen en los patrones de la VFC en el feto, su análisis ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de la condición fetal. La presencia de variabilidad de la frecuencia cardiaca y la de aceleraciones periódicas es un signo de bienestar, mientras que las desaceleraciones generalmente deben estar ausentes en el tercer trimestre del embarazo en el feto saludable.

Se han hecho intentos por clasificar los patrones de la frecuencia cardiaca fetal (normal, sospechoso o comprometedor) pero los criterios para calificarlos han sido en su mayoría empíricos y no se consideran todas las variables aquí

mencionadas. Además, se carece de un análisis completo de las bases fisiológicas que sustenten los métodos utilizados para calificarlos, por lo que debe tenerse cuidado cuando se utiliza el trazo de la frecuencia cardíaca como indicador de bienestar.

G. Movimientos Respiratorios fetales (MRF)

1. Descripción

Si bien en el adulto es clara la presencia continua de la respiración y se conoce su efecto rítmico en las variaciones de la frecuencia cardíaca, en el feto en desarrollo no se presenta aún el mecanismo de la respiración tal como se presenta en la vida extrauterina. La principal función del sistema respiratorio posterior al nacimiento es el intercambio de gases. Para lograr esto, los músculos respiratorios deben activarse rítmicamente. Este proceso, que tiene sus orígenes en la vida fetal temprana, depende de la activación fásica de las neuronas del tallo cerebral resultando en la activación ordenada de los músculos respiratorios, produciendo así los movimientos respiratorios fetales (MRF).

Los MRF son típicamente discontinuos, no toman parte en el intercambio gaseoso y representan un costo para el feto en términos de utilización de oxígeno y sustrato. Se reconoce que los episodios de MRF rítmicos son una característica normal en la vida del feto y que son importantes en la preparación del sistema respiratorio para su función postnatal de intercambio gaseoso, el cual debe operar de manera efectiva al momento del nacimiento.

Los MRF son causados por la contracción del diafragma resultando en una breve reducción de la presión intratorácica. En el feto humano, la ultrasonografía ha revelado que el diafragma desciende hacia el abdomen durante cada esfuerzo inspiratorio y dado que los movimientos son esencialmente isovolumétricos (no hay cambio substancial en el volumen intratorácico) y que el tórax presenta alta distensibilidad, la pared anterior de la pared torácica se conduce hacia la espina dorsal y la pared abdominal anterior se aleja de ésta [29] (figura 5a).

Particularmente, después de la semana 30 de gestación tienen el siguiente comportamiento temporal: El movimiento “inspiratorio” consiste de un movimiento del diafragma en dirección caudal acompañado por una retracción del tórax fetal con movimiento hacia dentro máximo del esternón bajo. Al mismo tiempo ocurre un ligero incremento de la cifosis (curvatura hacia delante) en la columna torácica y una expansión del abdomen. Durante la “expiración”, todas las estructuras regresan a su posición original en la que permanecen durante periodos de ausencia de MRF

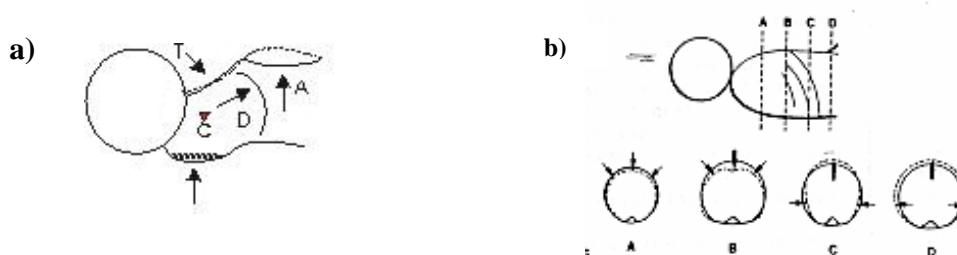


Figura 5. a) Esquema de un corte sagital fetal durante movimientos de la pared abdominal (A), del tórax (T) y del diafragma (D) asociados a los MRF. C es la posición del corazón. b) Esquema de los MRF (“inspiración”) en secciones transversales del cuerpo fetal en cuatro diferentes niveles (Tomado de Marsál).

o reposo (acinesia respiratoria) (figura 5b) [30]. Se cree que todos los cambios en las dimensiones torácicas inducen alteraciones en la forma del pulmón que actúan como estímulo para el crecimiento del mismo [29].

2. Patrones de los MRF y factores que los afectan

Los patrones de MRF son variables en condiciones normales de desarrollo del feto y se han descrito como “rápidos e irregulares” y con una gran variabilidad tanto en frecuencia como en profundidad [30]. Se pueden presentar ráfagas de MRF muy rápidos, alternadas con episodios de “respiraciones” regulares y lentas o con pausas de acinesia respiratoria de diferente duración independientemente de la concentración de gases en sangre. Similarmente, la profundidad del esfuerzo inspiratorio varía desde apenas percibirse un cambio hasta alcanzar valores considerables de presión intratraqueal, flujo o desplazamiento torácico-abdominal.

Existen diversos mecanismos tanto endógenos como exógenos que influyen en el patrón de los MRF. Los factores de mayor importancia fisiológica o clínica más documentados son: Edad gestacional (grado de desarrollo), estado de conducta, dióxido de carbono, hipoxia y/o asfixia, glucosa disponible, concentración de prostaglandinas, concentración de catecolaminas, concentración de arginina-vasopresina, temperatura, motilidad uterina y trabajo de parto, opioides, nicotina y alcohol, alteraciones (patologías) y ejercicio materno [31 - 52].

La incidencia de los MRF incrementa con la edad gestacional desde el 2 % del tiempo (frecuentemente medido en periodos de 30 min.) a la semana 10, a 6 %

en la semana 19, del 11 al 13% (dependiendo la hora del día) entre las semanas 24 y 29, hasta 31 % en la semana 30. Entre las semanas 30 y 40 la incidencia promedio de los MRF permanece alrededor del 30 % con valores individuales en el intervalo entre 17 y 65 % [53]. La incidencia horaria de los MRF en fetos de 30 a 40 semanas de gestación se ve fuertemente afectada por la ingestión de alimentos de la madre, principalmente glucosa, sin que exista una relación tan estrecha para fetos más jóvenes [53]. La frecuencia media de los MRF entre las semanas 24 y 28 de gestación es de 42 a 44 esfuerzos/min, y es ligeramente mayor (45 – 57 / min) entre las 34 y 38 semanas de gestación [54].

También se ha observado que los MRF ocurren en momentos de actividad electrocortical de bajo voltaje en la última etapa de la gestación del feto de ovejas y generalmente están asociados con el movimiento ocular rápido.

3. Relación de los MRF con el bienestar fetal

El reconocimiento de los patrones de reposo-actividad aunado a la medición simultánea de los movimientos corporales, los MRF, la VFC y las aceleraciones de la FC, han proporcionado las bases fisiológicas de la evaluación fetal prenatal utilizadas en la actualidad. Cuando se utilizan los MRF como indicador de salud fetal, es importante recordar que uno de los patrones de comportamiento normal del feto humano es la ausencia de MRF por periodos de hasta 120 minutos y la dependencia de su incidencia con la ingestión de glucosa por parte de la madre.

En algunos trabajos de investigación se ha considerado que los MRF pueden constituir un buen mecanismo de evaluación del bienestar fetal, como parte del perfil biofísico fetal (PBF), si se analiza de manera conjunta con las pruebas bioquímicas [55-57].

H. Desarrollo de los Sistemas Cardiovascular, Respiratorio y Nervioso fetales.

Cardiovascular. El desarrollo del corazón embrionario comienza con la precardiogénesis alrededor de los 16 días después de la fecundación en la que se comienzan a formar estructuras precursoras del corazón. Aproximadamente a los 30 días de gestación ocurre la etapa denominada septación, en la que da inicio la separación de las estructuras cardíacas para conformar cuatro cámaras. Asimismo, se derivan las neuronas parasimpáticas preganglionares de las regiones aórtica y bulbar desde las células de la cresta neural. Desde el punto de vista de la regulación cardíaca se reconoce que la frecuencia cardíaca intrínseca (marcapasos) es constante a lo largo de la gestación y que la disminución gradual que se observa conforme avanza el embarazo se debe parcialmente a la influencia del tono autómico [58].

En estudios en ovejas se ha identificado que tanto las terminales nerviosas del corazón como el baro y quimio-reflejos están presentes alrededor de la mitad de la gestación, sin embargo, se alcanzan los niveles del adulto varios días después del nacimiento, para el primer caso. Al parecer, la sensibilidad tanto de la presión dinámica como de la presión de estado estable, se reducen conforme el feto

madura. En el feto de oveja, el bloqueo ganglionar y la denervación de los nervios sinusal y aórtico no afectan en gran medida ni a la frecuencia cardíaca ni a la presión sanguínea, lo que hace suponer que el Sistema Nervioso Autónomo no está maduro ni al momento del nacimiento. Por otra parte, se ha observado que la estimulación α -adrenérgica en fetos de oveja, ocasiona un aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca y que la hipoxia estimula la médula adrenal aumentando las catecolaminas, lo que a su vez produce estimulación simpática. En términos generales se reconoce que los β -adrenoreceptores aumentan con la edad gestacional y aún después del nacimiento, y que los α -adrenoreceptores regulan el tamaño del miocito e incrementan la conducción auriculo-ventricular y la función del miocardio durante hipoxia en la vida fetal, desapareciendo después del nacimiento.

Respiratorio. En la etapa embrionaria desde la concepción hasta la semana 6 aproximadamente comienza la formación de brotes pulmonares, la interacción de las células epiteliales y el mesenquima y la formación de las principales vías aéreas. En la etapa pseudoglandular, entre las semanas 6 y 16 de gestación comienza la formación del árbol bronquial, los cartílagos y el músculo liso. En la etapa entre las semanas 16 y 26 (canicular), se da la formación de la periferia pulmonar, la diferenciación epitelial y la formación de la interfaz aire-sangre. Finalmente en la etapa secular (desde la semana 26 al término) ocurre un adelgazamiento de las células epiteliales, la formación de los sacos alveolares y la expansión del espacio aéreo. Como se mencionó anteriormente, también se presentan los movimientos

respiratorios fetales en la vida fetal, intermitentes y con patrones irregulares dependientes de diversos factores [59].

Nervioso. Alrededor de las semanas 4 y 5 de gestación ocurre la formación de 3 vesículas en la terminal rostral del tubo neural (futuro cerebro) : el prosencéfalo (futuros hemisferios), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (puentes, médula y cerebelo). Las semanas 10 y 18 de gestación constituyen el principal periodo de neurogénesis y para la mitad de la gestación y hasta los 18 a 24 meses de vida ocurre la gliogénesis. Además se ha observado que la ploriferación de células ventrales ocurre antes que las dorsales [60].

Sistema Nervioso Autónmo (SNA). Aunque el contenido tisular de noradrenalina y acetilcolina y sus enzimas aumenten con el desarrollo, no necesariamente se garantizará la transmisión autonómica funcional y el mecanismo de control asociado a ésta. Pueden transcurrir días o meses, dependiendo de la especie, entre el tiempo que una neurona alcanza el tejido efector y el tiempo en el que la transmisión neuromuscular comienza. Las fibras nerviosas en desarrollo pueden propagar impulsos, pero no conducirlos a altas frecuencias, talvez por acumulación de sodio. Desde el punto de vista de control autonómico cardiovascular se sabe que en la mayoría de las especies existe un decremento ontogénico de la frecuencia cardiaca debido al tono vagal y que la presión arterial se incrementa con el desarrollo. El baroreflejo evocado ocurre alrededor del 60% del periodo gestacional total en varias especies (24 semanas en el humano) y se ha observado que los baroreceptores carotídeos y los quimiorreceptores están activos alrededor del mismo periodo en

fetos de oveja. Asimismo los reflejos que ocasionan cambios en la frecuencia cardiaca y la presión por asfixia, hipoxia y hemorragia están presentes alrededor del 60 % del periodo gestacional total (24 semanas en el humano). En términos generales se reconoce que con el desarrollo existe una disminución de la actividad cardiaca simpática y un aumento en la parasimpática, ocasionando una disminución de la frecuencia cardiaca y que otras actividades simpáticas aumentan produciendo un aumento en la resistencia periférica en el feto indicando una probable maduración subyacente del tallo cerebral y los caminos al hipotálamo que controlan la actividad regional del SNA [61].

Específicamente asociado al control autonómico del corazón humano en la etapa prenatal temprana, se reconoce que las células nerviosas primitivas de naturaleza desonocida aparecen tempranamente en la región del corazón entre las semanas 5 y 6 de gestación, mientras que los nervios adrenérgicos parasimpáticos positivos a la coinesterasa aparecen en la aurícula fetal humana alrededor de la semana 8 de gestación, al igual que las catecolaminas extraneuronales. Los nervios adrenérgicos simpáticos en el corazón fetal humano están presentes entre las semanas 9 y 10. Lo anterior indica que los neurotransmisores autonómicos y agentes transmisores y por lo tanto los receptores autonómicos, están presentes en el corazón humano antes de que se establezcan “morfológicamente” el suministro nervioso colinérgico parasimpático o adrenérgico simpático. La síntesis de receptores autonómicos en el corazón, podría ser una expresión del genotipo del músculo cardiaco. Aunado a esta información, existen evidencias experimentales (in vitro) que indican que existe

una transmisión neuro efectora autonómica en la aurícula del feto humano entre las semanas 12 y 13 de gestación, una respuesta bradicárdica muscarino-colinérgica (sensible a atropina) entre las semanas 10 y 12, una respuesta taquicárdica β -adrenérgica (sensible a propanolol o pindolol) entre las semanas 13 y 14 y que ocurre una aceleración del nodo seno-auricular en presencia de tiamina (libera catecolaminas) entre las semanas 13 y 14 con cambios de magnitud con la edad gestacional de hasta 18 SDG. En estudios in vivo se ha encontrado que la administración de atropina en la madre ocasiona que la muscarina antagónica atraviese la placenta ocasionando leves incrementos de la frecuencia cardiaca (7 latidos por minuto (lpm)) entre las semanas 15 y 17 de gestación y de aproximadamente 20 lpm entre las semanas 29 y 38. Asimismo, la administración de metoprolon (bloqueador β -adrenérgico) ocasiona bradicardia menor a 14 lpm para las semanas 23 a 28 de gestación. Los estudios in vivo e in vitro revelan entonces que el control colinérgico parasimpático (tono) empieza a ser funcional antes que el control neuronal adrenérgico simpático. La homeostasis circulatoria antes de que inicie la transmisión neural simpática se logra probablemente a través del tejido cromafin extra adrenal (funcionando como órgano endócrino perinatal) que madura e incorpora gránulos con noradrenalina, entre las semanas 9 y 11 de la gestación [62]. En la figura 6 se resume gráficamente el desarrollo autonómico hacia el corazón humano durante la etapa prenatal.

I. Arritmia Sinusal Respiratoria Fetal (ASRF)

El estudio de las variaciones de la frecuencia cardiaca fetal y de su relación con diversos estados conductuales, y en particular con la presencia de MRF, ha llevado a algunos investigadores a considerar la posible evidencia de la presencia de la ASR en el feto (en ovejas y humanos) [63-74].

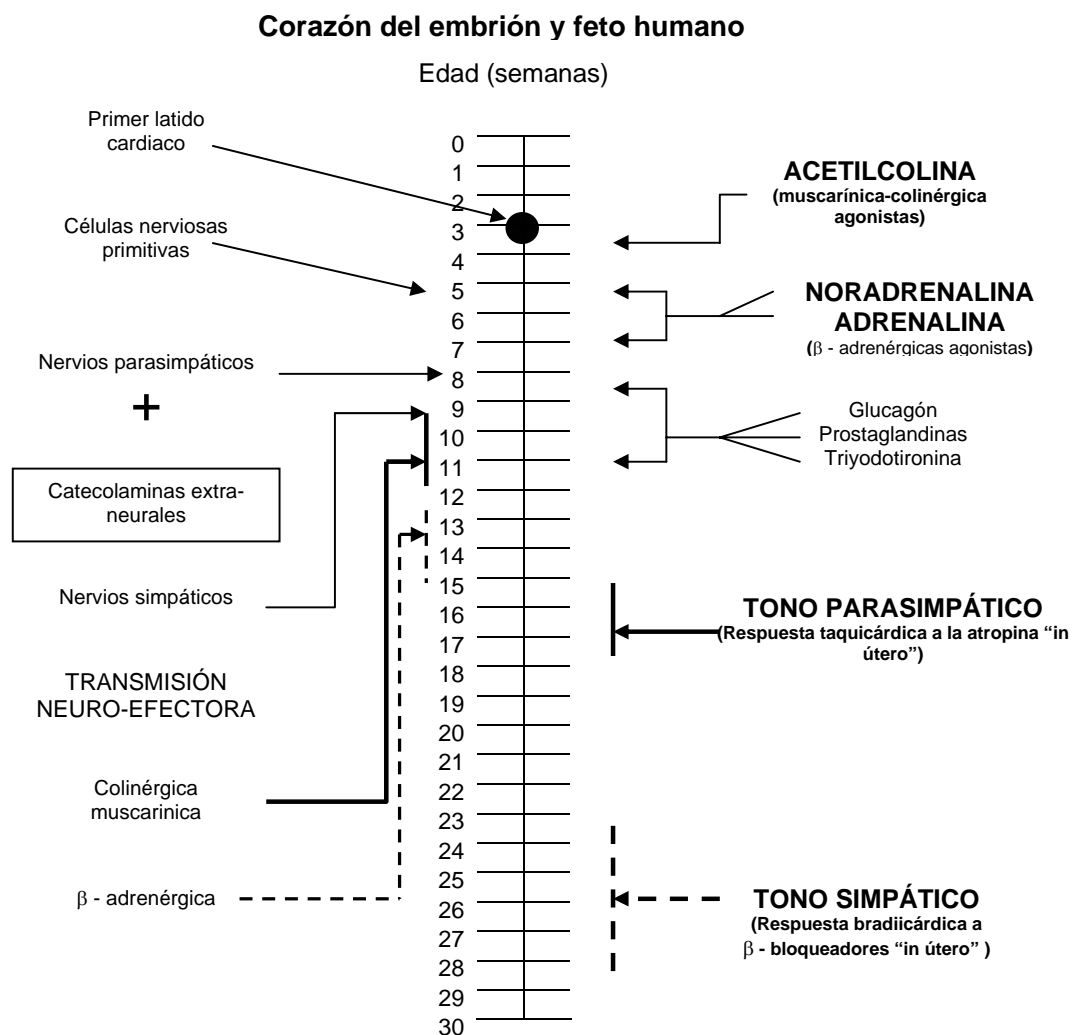


Figura 6. Aparición de las respuestas a los transmisores autonómicos y algunas hormonas, e inicio de la transmisión neuro –efectora en el corazón humano prenatal. Tomado de Papp JG. Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. Basic Res. Cardiol 83: 2-9 (1988)

1. Descripción

En 1977 Timor-Tritsch y cols.[75] registraron los MRF del feto humano utilizando un tocodinómetro, y la frecuencia cardiaca fetal mediante electrocardiografía abdominal y ultrasonografía, mostrando, a pesar de las limitaciones tecnológicas del estudio, una posible evidencia de la existencia de la ASRF al observar incrementos en la frecuencia cardiaca durante “inspiración” fetal seguida de decrementos durante la “expiración” [76]. Posteriormente se han seguido realizando estudios sobre el análisis de la VFC, individualmente, o bien en relación con los MRF, en fetos de oveja y de humano utilizando frecuentemente el análisis espectral y otros parámetros temporales.

En los estudios realizados en preparaciones crónicas en ovejas es posible obtener mediciones directas del feto. Tal es el caso del ECG fetal a partir del cual es posible obtener la serie de tiempo de la frecuencia cardiaca, o bien alguna otra variable fisiológica para obtener el “respirograma” (serie de tiempo de los MRF). Para el primer caso se han utilizado electrodos implantados transcutáneamente en el feto y para el segundo catéteres intratraqueales para detectar cambios de presión asociados a los MRF [69, 70] o electrodos para el registro de los cambios en la impedancia relacionados con éstos [63]. En el estudio de Donchin y cols. [63] realizado en 6 ovejas monitorizadas desde el 80% del periodo gestacional total (120 días de gestación) hasta 5 días posteriores al nacimiento, encuentran componentes en el espectro de la frecuencia cardiaca coincidentes con la frecuencia de los MRF (de 0.8 a 1 Hz) tanto antes como después del nacimiento,

asumiendo entonces la existencia de la ASR en el feto y el neonato [63]. En otro estudio realizado en fetos de oveja a término [70] no se encuentra evidencia de la existencia de cambios asociados con los MRF ni para la frecuencia cardiaca promedio ni para las presiones sistólica o diastólica promedio. Sin embargo sí se observa un incremento durante MRF tanto en la variabilidad de la presión de pulso arterial (en frecuencias > 0.35 , concordantes a la frecuencia de los MRF) como en la VFCF (pero en frecuencias no específicas de los MRF: entre 0.07 y 1 Hz). Dichos resultados sugieren que los cambios en la presión arterial relacionados con los MRF son mediados por mecanismos hidráulicos periféricos directos, mientras que los cambios en la FCF involucran sistemas de control autonómico en donde los componentes vagales del baroreflejo parecieran ser insensibles, mientras que los componentes lentos vasomotores de la VFCF resultan dominantes [70]. En un estudio similar en 7 borregos a término, se ha encontrado que la VFCF se incrementa a la frecuencia de los MRF ya que se observan incrementos en la densidad espectral para frecuencias > 0.35 Hz, en el autoespectro de la frecuencia cardiaca y en el espectro cruzado entre FCF y MRF, así como en la variabilidad de corto plazo de la frecuencia cardiaca (índice de coeficiente de variación) [69].

Dawes y cols [76]. analizan las aceleraciones y desaceleraciones de la frecuencia cardiaca, así como de la variación latido a latido en relación con la presencia de movimientos corporales y MRF en fetos humanos a término (37-40 SDG), encontrando que los episodios de los MRF son independientes de los cambios episódicos gruesos de la frecuencia cardiaca y que las variaciones latido a

latido se modifican de manera compleja y en diferentes direcciones dependiendo de los cambios fisiológicos [76].

Los estudios en fetos humanos utilizando Magnetocardiografía (MCG) han permitido analizar la VFCF a partir de semanas muy tempranas de la gestación (desde 13 SDG [77]) y a lo largo del embarazo [68, 72, 77, 78, 79], encontrándose que la VFCF (indicadores temporales y espectrales), aumenta conforme progresa el embarazo, por lo que se ha asumido la existencia de la ASRF. El inconveniente de la MCG radica en que no es posible corroborar la existencia de MRF por ultrasonografía debido a la interferencia que causa la onda ultrasónica en el registro.

En el estudio de la ASRF es muy frecuente el uso del análisis espectral y hay autores que han reportado falta de correlación entre el espectro de la “respiración” y el de la VFC [80], mientras que hay otros que sí la han encontrado pero aún existe la controversia de si este pico persiste, aunque con menor amplitud, en ausencia de MRF [65-67, 71], lo que podría ayudar a discernir entre su posible origen (mecánico o central).

2. ASRF y bienestar fetal

Se ha sugerido que la medición de la ASRF pudiera servir como indicador de bienestar, ya que cuantifica la interacción entre los MRF y la VFC, siendo cada uno de ellos a su vez utilizado como indicador de bienestar fetal [64, 65, 67]. También se ha sugerido la posible utilidad de la medición de la ASRF para evaluar la integridad

del sistema nervioso, la madurez o desarrollo fetal y el neurológico [63, 65-67, 81-83], y para predecir el vigor y la respuesta cardiovascular al estrés [71].

Asimismo, se ha considerado que la ausencia de ASRF puede estar relacionada con la existencia de hipoxia o con problemas en el SNC [67] y se han encontrado diferencias significativas en el máximo pico del espectro en el intervalo correspondiente a la frecuencia respiratoria (FR) entre sujetos con embarazos complicados por diabetes y con crecimiento retardado con respecto a embarazos normales [84]. También se cree que los fetos comprometidos por anemia que exhiben un patrón de VFC sinusoidal pueden mostrar ciclos de MRF causados por hipoxia en tejidos de los centros cardíacos y respiratorio [85].

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En la figura 6 se muestra una representación aún más sencilla que la mostrada en la figura 2 de la complejidad de los mecanismos de control cardiovascular responsables de las principales fluctuaciones periódicas de la frecuencia cardíaca, bajo circunstancias normales [86]. Los mecanismos involucrados en los cambios de la línea de base de la frecuencia cardíaca fetal y en la producción de desaceleraciones pueden ser a través de los quimiorreceptores (induciendo actividad simpática), los barorreceptores (induciendo actividad parasimpática), o pueden ser una acción directa hacia el corazón fetal. Por otra parte, la presencia de MRF y la coordinación de estos con las fluctuaciones de la VFC, reflejada esta

última en los indicadores de la ASR, serían indicativos de activación de los centros respiratorios, integridad de estos con las vías neurales hacia los músculos respiratorios y presencia de mecanismos de modulación parasimpática de la frecuencia cardíaca. La existencia de este tipo de comportamiento implicaría un grado de madurez funcional que podría no estar presente en fetos con edades gestacionales tempranas o bajo condiciones patológicas o de riesgo.

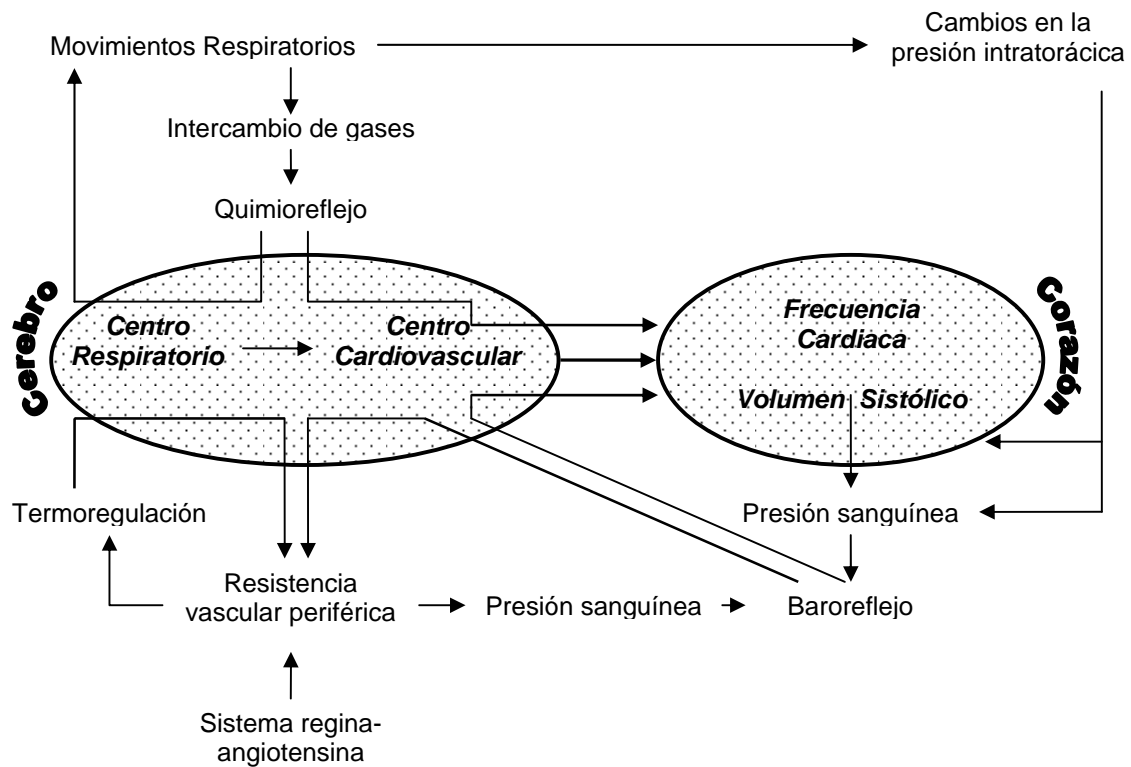


Figura 7. Esquema de los mecanismos de control cardiovascular responsables de las principales fluctuaciones periódicas de la frecuencia cardíaca (modificado de van Geijn [67])

Dada la inaccesibilidad hacia el feto, el estudio de cualquier variable fisiológica fetal, resulta ser un proceso muy complejo para el que se deben resolver diversas tipos de problemáticas. En particular para el estudio de la ASRF deben resolverse cuestiones de índole experimental para la adquisición y procesamiento de las señales necesarias para la obtención de los parámetros asociados al fenómeno de estudio así como seleccionar las herramientas de análisis más adecuadas. La evaluación de la posible correlación entre los parámetros de la ASRF y algunas condiciones fetales, y de condiciones adversas al nacimiento, implica además la búsqueda métodos de evaluación del bienestar fetal preferentemente no invasivos. La importancia (justificación) del estudio del comportamiento de la ASRF para fetos con diferentes edades gestacionales, en presencia y ausencia de MRF con bienestar fetal y condiciones normales al nacimiento, en comparación con casos de riesgo fetal o del recién nacido, radica entonces en la posibilidad de identificar la evolución normal del comportamiento de la ASRF para diferentes grados de madurez fetal así como la posible asociación de las desviaciones de dicho comportamiento en casos de riesgo fetal o del recién nacido y por tanto su posible utilidad clínica futura.

IV. HIPÓTESIS

Los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca utilizados como indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR): promedio de los Intervalos

latido a latido (RR_{PROM}), desviación estándar de los intervalos latido a latido (RR_{DE}), Raíz cuadrática media de intervalos consecutivos (RMSSD), potencia en la banda de los movimientos respiratorios fetales (PMRF) y potencia relativa entre la banda de los movimientos respiratorios fetales y la banda total (PMRFR); están asociados a la madurez fetal y por lo tanto a la edad gestacional, a la presencia de movimientos respiratorios, a la condición fetal y a la condición al nacimiento ya que los mecanismos de control que dan origen a estas fluctuaciones de la frecuencia cardíaca implican activación e integridad de las vías neurales desde los centros respiratorios hasta los músculos respiratorios, así como a la presencia de mecanismos de modulación parasimpática de la frecuencia cardíaca.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Estudiar el comportamiento de algunos indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria en grupos de fetos con edades gestacionales de entre 20 y 40 semanas de gestación, en presencia y ausencia de Movimientos Respiratorios Fetales y su relación con las condiciones en el embarazo y el nacimiento.

B. Objetivos Específicos

- Explorar el comportamiento de indicadores de ASRF en fetos con 20 a 40 semanas de edad gestacional.

- Estudiar el comportamiento de los indicadores de la ASRF en función de la presencia o ausencia de MRF (acinesia respiratoria fetal).
- Explorar si los indicadores de la ASRF sufren cambios en algunos casos de estudio con signos clínicos de posible riesgo en el embarazo
- Explorar si los indicadores de la ASRF sufren cambios en algunos casos de estudio con evidencia de condiciones adversas al nacimiento.
- Determinar la relación que existe entre indicadores de ASRF y la frecuencia de MRF.

VI. MÉTODO

A. Sujetos

El estudio se realizó en 123 mujeres reclutadas bajo consentimiento informado, a quienes se les realizó una entrevista previa al inicio de los registros de las señales e imágenes, con el propósito de invitarlas a participar en el estudio e informarles sobre los riesgos y beneficios de éste, y se contestaron sus preguntas y dudas sobre el mismo. Las mujeres contaban con embarazos de bajo a alto riesgo de acuerdo a la definición establecida en la Norma de la Secretaría de Salud publicada en el diario oficial el 23 de octubre de 1993 , y a los criterios clínicos establecidos en el Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios del Nacimiento (CIMIGEN)¹ , lugar en el que fueron reclutadas. Además del nivel de riesgo se consideraron los siguientes criterios de inclusión: mujeres en edad reproductiva, con embarazo de entre 20 y 40 semanas de gestación, con producto único, en ausencia de contracciones uterinas regulares o amenaza de parto prematuro, y sin trabajo de parto.

Considerando que resulta indispensable el contar con las series de tiempo de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca con el objeto de obtener los parámetros asociados a la ASRF, se excluyeron del estudio todas aquellas mujeres para las que no fue posible extraer el electrocardiograma fetal a partir del electrocardiograma

¹ El Grupo de Estudios del Nacimiento (Gen) es una Asociación Civil que surge en 1978 como un grupo de profesionales y gente altruista promotor de acciones tendientes a la prevención de los “Defectos del Nacimiento”. El CIMIGEN surge como un programa piloto de Atención Primaria a la Salud Materno-Infantil (Perinatal), en busca de un modelo de atención a la salud perinatal que sea: reproducible, con medidas simplificadas pero científicamente basadas, con tecnología apropiada, accesible y aceptable por la comunidad. Tomado de: Eduardo Jurado García. V. Los quince años de Gen. Gac. Méd. Mex. Vol 131 No. 2 . 1996: 177-82

abdominal, y por lo tanto, las series de tiempo antes mencionada. El análisis se hizo finalmente para 142 registros de un total de 251 realizados (57%), pertenecientes a 70 mujeres con edades de entre 18 y 39 años (media y desviación estándar de 25.3 ± 5.4 años), de un total de 123 participantes (57%),.

Las pacientes fueron clasificadas según su edad gestacional, la presencia o ausencia de movimientos respiratorios fetales, la condición materno-fetal y la condición del recién nacido según se describe a continuación.

1. Edad gestacional.

Las pacientes fueron consideradas como pertenecientes a uno de cinco posibles grupos según su edad gestacional. La edad gestacional se calculó con base en la fecha de la última menstruación y fue confirmada en caso necesario por rastreo ultrasonográfico del feto. Los grupos de edad gestacional fueron los siguientes:

- Grupo 1. De 20 a 24 SDG
- Grupo 2. De 24 semanas, 1 día de gestación (24/1) a 28 SDG
- Grupo 3. De 28/1 a 32 SDG
- Grupo 4. De 32/1 a 36 SDG
- Grupo 5. De 36/1 a 40 SDG

2. Condición materno-fetal y del recién nacido

A la fecha no existe un indicador de bienestar fetal establecido como estándar y en la práctica clínica se han seguido buscando elementos de análisis que permitan evaluar la condición fetal y actuar de manera oportuna en caso de complicaciones en el embarazo (principalmente sufrimiento fetal). Uno de los

parámetros clínicos utilizados en la práctica de la medicina obstétrica y que ha demostrado tener utilidad para evaluar dicha condición fetal, es el indicador conocido como Perfil Biofísico Fetal (PBF). El PBF integra múltiples actividades biofísicas fetales en el análisis: los MRF, los movimientos corporales, el tono fetal (postura que adopta y movimiento de extensión y retorno rápido a la flexión de extremidades y columna), el volumen de líquido amniótico, además de la ya utilizada con anterioridad prueba sin estrés. El análisis cuantitativo del PBF se basó en los trabajos reportados por Manning y por Vintzileos [87, 88], (incluyendo el grado placentario sugerido por este último), quienes han reportado que con la evaluación del PBF se reducen las elevadas tasas de falsos positivos encontradas al analizar sólo la prueba sin estrés [87].

Se evaluaron las actividades biofísicas antes mencionadas (ver tabla I), con el propósito de contar con una estimación de la condición fetal en el momento de la realización de los registros y analizar su posible relación con los indicadores de la ASR considerados en este estudio. Finalmente, los puntajes biofísicos fetales totales fueron utilizados para clasificar a los fetos en dos posibles grupos según su condición: un grupo para los que alcanzaron puntajes mayores o iguales a 8 (asociados con bienestar fetal) y el otro para los que obtuvieron puntajes totales menores a 8.

De manera similar a la evaluación de la condición fetal se consideró importante la evaluación de la posible correlación entre los indicadores de la ASR y las consecuencias al nacimiento, como una medida del posible valor predictivo de la

ASR. Los parámetros utilizados para este propósito fueron el APGAR, el Silverman, el CAPURRO, y el Vargas. Estos son algunos de los parámetros comúnmente utilizados para evaluar al recién nacido en el CIMIGEN, y se describen a continuación.

APGAR. Se realiza una valoración de la actitud, la piel, la gesticulación, la actividad cardíaca y la respiración del recién nacido al minuto y a los cinco minutos posteriores al nacimiento. En la tabla 2 se muestra la puntuación asignada a cada variable como resultado de la valoración de cada aspecto analizado y la decisión clínica para los diferentes resultados de la evaluación.

SILVERMAN. Con este parámetro se evalúa la actividad respiratoria del recién nacido considerando los siguientes aspectos: los movimientos torácicos y abdominales, el tiro intercostal, la retracción xifoidea, el aleteo nasal y la presencia de quejido espontáneo. En la tabla 3 se presenta la puntuación asignada según las características que se observen en cada uno de ellos.

CAPURRO. La evaluación somática y neurológica del recién nacido mediante el Capurro se realiza a través de la observación de la forma del pezón, la textura de la piel, la forma de la oreja, el tamaño del tejido mamario, los pliegues plantares y la identificación de los signos “de la bufanda” y de la “cabeza en gota”. La puntuación se asigna de acuerdo a lo establecido en la Norma de la Secretaría de Salud publicada en el diario oficial el 23 de octubre de 1993 y corresponde a una medida del grado de desarrollo del recién nacido dado en semanas.

VARGAS. El cálculo de este parámetro también puede ayudar a determinar el tipo de cuidado hacia el recién nacido y se basa en una combinación del valor Capurro y el peso del recién nacido. En la tabla 4 se presenta la manera de calcular el puntaje asociado a este parámetro.

Los recién nacidos con valores Apgar (5 min.) mayores o iguales a 7, Silverman cero, Capurro entre 37 y 40:6 semanas y Vargas de 2, fueron clasificados como saludables y con condiciones favorables al nacimiento; en caso contrario, y cuando las observaciones del personal clínico así lo indicaba, se clasificaron en el grupo con resultados adversos al nacimiento.

Tabla I. Puntaje del perfil biofísico fetal (modificado de Vitzileos [88])

<i>Variable</i>	<i>Puntaje 2</i>	<i>Puntaje 1</i>	<i>Puntaje 0</i>
Movimientos respiratorios fetales (MRF)	Al menos un episodio de MRF de 60 segundos o más durante el estudio	Al menos un episodio de MRF de 30 a 60 segundos durante el estudio	Ausencia de MRF o episodios de menos de 30 segundos
Movimientos fetales	Al menos 3 episodios de movimientos (tronco y extremidades)	1 o 2 movimientos durante el estudio	Ausencia de movimientos durante el estudio
Tono fetal	Al menos 1 episodio de extensión-flexión de extremidades y extensión-flexión de columna	Al menos 1 episodio de extensión-flexión de extremidades o extensión-flexión de columna	Extremidades en extensión, movimientos sin retorno a flexión, mano abierta
Reactividad fetal	Cinco aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal o más (15 lpm por 15 s) asociadas a movimientos fetales	De 2 a 4 aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal (15 lpm por 15 s) asociadas a movimientos fetales	Una aceleración o ninguna durante el estudio.
Volumen de líquido amniótico	Líquido evidente en toda la cavidad uterina; un bolsillo de 2cm o más en el diámetro vertical	Bolsillo de entre 1 y 2 cm en diámetro vertical	Apilamiento de las partes pequeñas fetales; bolsillo de menos de 1 cm de diámetro vertical
Grado placentario	Grados placentarios 0, 1 o 2	Placenta posterior difícil de evaluar	Grado placentario 3
<i>Puntaje máximo</i>	12		
<i>Puntaje mínimo</i>			0

Tabla 2. Cálculo del parámetro de evaluación del recién nacido “APGAR” (Tomado del folleto “Sistema para detección y evaluación de riesgo perinatal”. CIMIGEN)

<i>Variable</i>	<i>Puntaje 0</i>	<i>Puntaje 1</i>	<i>Puntaje 2</i>
Actitud	Flácido	Miembros flexionados sin resistencia	Miembros flexionados con resistencia
Piel	Palidez, cianosis generalizada	Cianosis periférica	Rosado
Gesticulación	Ausente	Muecas, tos, estornudo débil	Muecas, tos, estornudo fuerte
Actividad cardiaca	Ausente	Menor de 100 latidos por minuto	100 o más latidos por minuto
Respiración	Ausente	Irregular o superficial	Normal o llanto fuerte
	<i>Calificación</i>	<i>Clasificación</i>	<i>Cuidados</i>
Decisión al 5° min.	1 -3 4 - 6 7 -10	Muy deprimido Depresión moderada Vigoroso	Terapia intensiva Vigilancia estrecha Con la madre

Tabla 3. Obtención del valor “Silverman” para la evaluación del recién nacido. (Tomado del folleto “Sistema para detección y evaluación de riesgo perinatal”. CIMIGEN)

<i>Variable</i>	<i>Puntaje 0</i>	<i>Puntaje 1</i>	<i>Puntaje 2</i>
Movimiento torácico abdominal	Rítmicos y regulares	Tórax inmóvil, abdomen en movimiento	Tórax y abdomen
Tiro intercostal	No	Discreto	Acentuado y constante
Retracción xifoidea	No	Discreta	Muy marcado
Aleteo nasal	No	Discreto	Muy acentuado
Quejido espontáneo	No	Leve e inconstante	Constante y acentuado
		<i>Calificación</i>	<i>Cuidado</i>
		6 o más	Terapia intensiva, estabilización y referencia
	Decisión a los 10 min.	1 a 5	Vigilancia estrecha, cuidados intermedios
		0	Con la madre

Tabla 4. Valor “Vargas” para la evaluación del recién nacido. (Tomado del folleto “Sistema para detección y evaluación de riesgo perinatal”. CIMIGEN)

Clave	puntos	Peso (gramos)	Clave	puntos	Capurro (semanas)
1	3	4000 o más	a	3	42 y más
2	3	2249 y menos	b	3	35:6 y menos
3	2	3750 – 3999	c	2	41 -41:6
4	2	2250 – 2499	d	2	36 -36:6
5	1	2500 - 3749	e	1	37- 40:6

Puntaje: Sumar el valor de los puntos correspondientes al peso y los del capurro y anotar la clave numérica y la letra entre paréntesis (ejemplo 2 (5e))

Calificación	Cuidados
5 -6	Cuidado intensivo
3 – 4	Cuidado intermedio
2	Con la madre

B. Adquisición de señales

Las series de tiempo de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca fetal y las señales asociadas a la actividad de los MRF, necesarias para obtener los indicadores de la ASR y para analizar su comportamiento en presencia o ausencia de MRF, fueron obtenidas a partir del registro simultáneo del electrocardiograma abdominal y la señal generada por dos marcadores de eventos activados por observadores de la imagen ultrasónica, respectivamente (ver esquema de la figura 8).

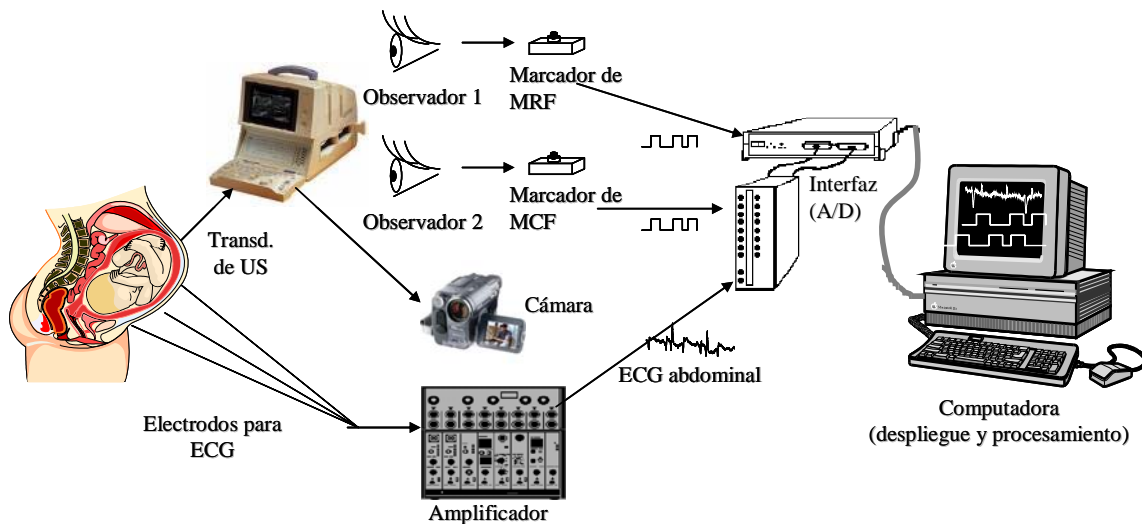


Figura 8. Esquema del montaje utilizado para el registro de las señales electrocardiográfica y de los movimientos respiratorios y corporales fetales. MRF: movimientos respiratorios fetales. MCF: movimientos corporales fetales

1. Electrocardiograma (ECG) abdominal.

El registro del ECG abdominal se realizó utilizando cuatro electrodos de placa para extremidades (Nihon Kohden). El sistema de adquisición de señales bioeléctricas Nihon Kohden estuvo compuesto por consola (RMP 6004), caja de conexión de electrodos (JB642G), selector de derivaciones (PB640G), amplificador bioeléctrico (AB621G), y la plataforma de adquisición (conversión analógico-digital MP100 de Biopac Systems).

Tres de los electrodos fueron colocados en el abdomen y el bajo vientre materno, como se muestra en la imagen de la figura 9, y el cuarto electrodo en el tobillo derecho de la paciente como voltaje de referencia cero (tierra). La derivación cardíaca, la ganancia del amplificador y el ancho de banda de los filtros se

seleccionaron con base en el análisis visual del trazo electrocardiográfico, y fueron fijadas en aquellos valores para los que se obtenía la mejor calidad del ECG fetal inmerso en el ECG abdominal, prestando principal atención en la relación señal a ruido (S/R), la relación ECG materno/ECG fetal y cuidando siempre el no perder componentes de la señal debido al exceso de filtrado. Finalmente, las señales electrocardiográficas abdominales fueron digitalizadas utilizando una frecuencia de muestreo de 500 HZ y almacenadas en una computadora personal para su posterior procesamiento.



Figura 9. Ubicación de los electrodos y del transductor de ultrasonografía en el abdomen materno durante el registro del electrocardiograma abdominal y de la imagen del feto.

2. Movimientos Fetales

La actividad de los MRF se registró haciendo uso de marcadores de eventos (ver esquema de la figura 8) los cuales fueron diseñados para este propósito utilizando para ello la señal de referencia (fijada en un valor aproximado de 5 V) de un amplificador de propósito general DA100 de Biopac Systems e interruptores de

botón. Los marcadores se diseñaron de tal manera que mientras se mantenía presionado el botón se obtuviera un valor constante de aproximadamente 5 V y cuando éste se liberaba el voltaje descendía a 0 V. La visualización de los movimientos fetales se realizó vía la imagen ultrasónica modo B y modo M, utilizando un equipo de ultrasonido Toshiba SSA 320A con un transductor de 3.5 MHz. El transductor se colocó en la zona del abdomen materno en la que se observarían y delimitarían con mayor claridad el tórax y el abdomen fetal, buscando en la medida de lo posible que: 1) las imágenes modo B correspondieran a un plano tomográfico sagital del feto, con el propósito de diferenciar más claramente a los MRF de otro tipo de movimiento; 2) se obtuviera un buen contraste entre los límites de las estructuras fetales asociadas a los MRF (tórax, diafragma y/o abdomen); y 3) la posición del cursor sobre la imagen modo B permitiera una visualización de los MRF en la imagen modo M a manera de oscilaciones debidas al desplazamiento del tórax o el abdomen. En la figura 10 se muestran las imágenes modo M (izq.) y modo B (der.) de una sección de un plano tomográfico sagital de un feto de 38 semanas de gestación en las que es posible apreciar, por un lado, las ondulaciones debidas al movimiento del abdomen en la imagen modo M, y por el otro, la cavidad cardiaca, el diafragma, el abdomen y las extremidades inferiores fetales en la imagen modo B. Los observadores de los movimientos fetales (uno para movimientos corporales y otro para movimientos respiratorios) mantenían presionado el botón del marcador durante el tiempo que el feto presentara movimientos corporales para el primer caso y durante los periodos de tiempo que durara cada esfuerzo “inspiratorio” de los MRF

para el segundo (movimiento descendente del tórax, ascendente del abdomen o desplazamiento del diafragma hacia el abdomen). Los botones fueron liberados en ausencia de movimientos corporales y durante fases de reposo o retorno al estado basal (“fase espiratoria”), respectivamente. Las señales generadas con los marcadores fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 500 Hz y almacenadas en una PC. Asimismo, las imágenes de video fueron almacenadas en cinta magnética utilizando una videocámara digital (Sony DCR-TRV230) para su posterior revisión y/o análisis.

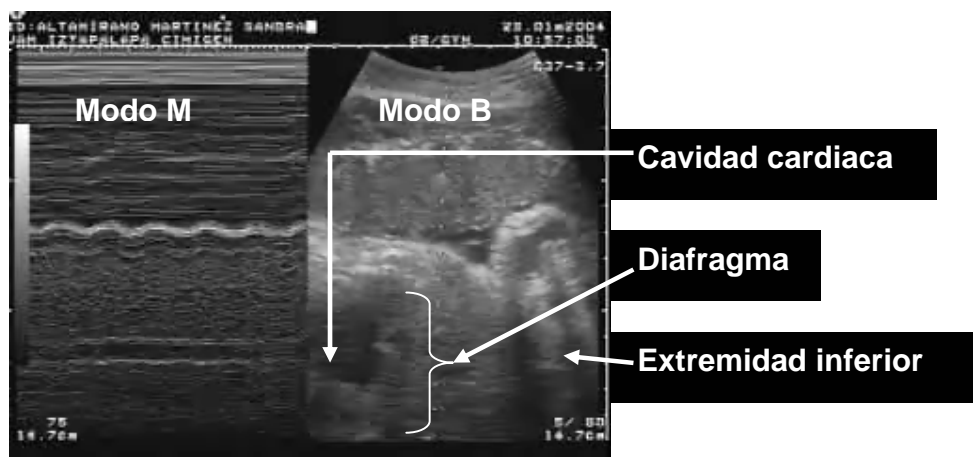


Figura 10. Imagen de ultrasonido en modo M (izq.) y modo B (der.) de un corte sagital del tórax y del abdomen de un feto de 40 semanas de gestación durante movimientos respiratorios fetales

En la figura 11 se muestra un ejemplo de las señales de electrocardiografía abdominal y las de los MRF y movimientos corporales para una paciente con un embarazo de 40 SDG.

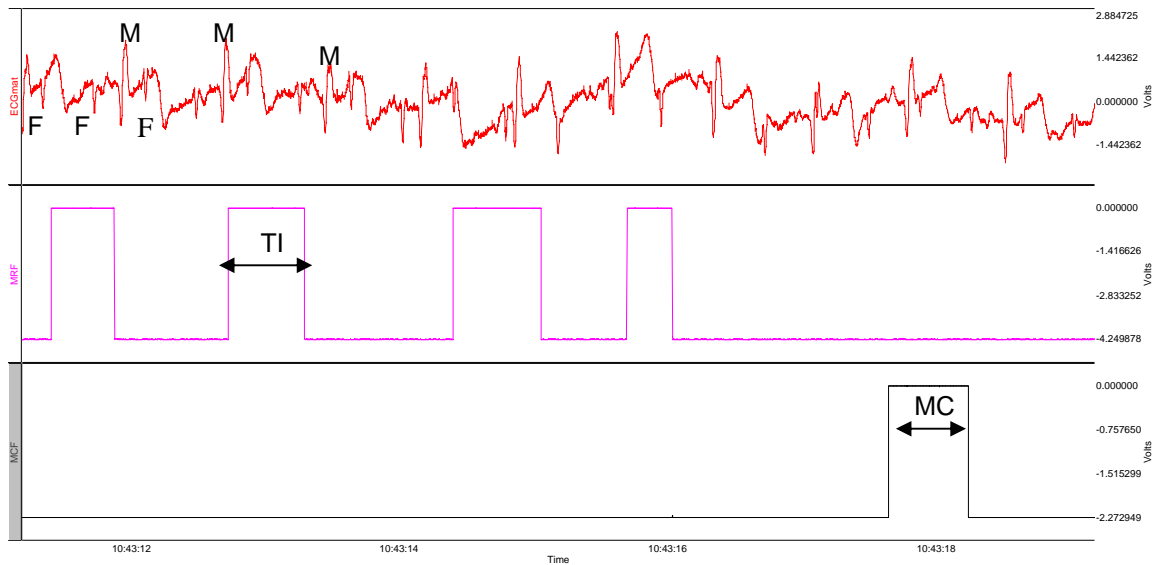


Figura 11. De arriba hacia abajo: Electrocardiograma abdominal, marcador de movimientos respiratorios y marcador de movimientos corporales de una paciente con un embarazo de 40 semanas de gestación. M: latido materno, F: latido fetal, TI: Tiempo del esfuerzo inspiratorio de los MRF, MC: Duración del movimiento corporal fetal.

C. Protocolo de estudio

Una vez que se contó con el consentimiento de la paciente, se tomó la lectura de su presión arterial y se tomó nota de sus antecedentes generales y obstétricos, se colocó en posición decúbito supino y se realizó un rastreo ultrasónico del feto para conocer su posición y presentación así como para hacer algunas mediciones ecográficas. La identificación de la posición y presentación ayudó a localizar el lugar más adecuado para la colocación del transductor durante el registro de los MRF y las mediciones que se realizaron, del diámetro biparietal, la longitud del fémur, y del índice de líquido amniótico fueron tomadas en cuenta para la determinación del bienestar fetal y por lo tanto para la clasificación de los fetos.

El registro de las señales electrocardiográfica y de los movimientos fetales se llevó a cabo en periodos de cinco minutos con la paciente colocada en posición decúbito supino y se modificó a decúbito lateral derecho o izquierdo cuando la paciente manifestó incomodidad, agitación o dificultad respiratoria.

Durante el rastreo ecográfico y durante el registro de las señales, se prestó principal atención al tipo y cantidad de movimientos fetales con el fin de considerar dicha información, entre otras, en el análisis del bienestar fetal a partir del cálculo del perfil biofísico. El tiempo total de visualización de la imagen ultrasónica del feto durante la realización del estudio fue de entre 30 y 45 minutos aproximadamente.

D. Parámetros de los MRF y de la ASRF

Los registros electrocardiográficos y de la señal asociada a los MRF fueron procesados fuera de línea utilizando programas computacionales desarrollados en la plataforma Matlab.

1. Series de tiempo de la VFCE

La localización de cada latido fetal fue obtenida a partir de la identificación de la onda R del electrocardiograma (ECG) fetal inmersa en el ECG abdominal, mediante un algoritmo basado en el reconocimiento de los patrones característicos de los complejos QRS fetales y de los complejos QRS maternos, así como de la eliminación de estos últimos [89]. La eliminación adecuada de los complejos maternos resulta de primera importancia, sobre todo en los casos en los que ocurre

un traslape en la ocurrencia del latido fetal y el materno. Los errores en la detección de los latidos fetales fueron corregidos manualmente en aquellos casos en los que resultaba muy clara la identificación del complejo QRS fetal, y de manera automática en los casos de latidos fetales perdidos. La ubicación del latido fetal en este último caso se localizó en el tiempo correspondiente al promedio de los últimos cuatro intervalos latido-latido.

2. *Parámetros de los MRF*

Como se mencionó anteriormente, y dada la complejidad tecnológica que implica la detección continua de los MRF a partir de alguna variable medida directamente del feto, la señal de los MRF fue generada utilizando un marcador de eventos activado por un observador de la imagen de ultrasonido. Con base en dicha señal se estimó la frecuencia promedio de los episodios de MRF mediante el cálculo de los intervalos entre las fases de inicio de MRF consecutivos.

3. *Parámetros de la VFC*

Los parámetros de la VFC que han sido identificados como indicadores específicos de la ASR, han sido analizados en sujetos adultos, para los que resulta relativamente sencillo adquirir las señales de interés (serie de tiempo de la VFC y de la actividad respiratoria) y mantener bajo condiciones controladas algunas de las variables más importantes, como la respiración. En el estudio de la ASR en el feto, la situación es más compleja ya que existen al menos dos limitaciones con respecto

al estudio en adulto: por un lado la inaccesibilidad hacia el feto y en consecuencia a las variables fisiológicas que se desean medir, y por el otro, que resulta prácticamente imposible controlar la mayoría de las variables, ya sean las directamente relacionadas con el fenómeno a estudiar (como los MRF), o las que de una u otra manera influyen en el comportamiento de la VFC (como los movimientos corporales).

Enfocándose particularmente a la primera de dichas limitaciones, sólo se consideró necesario conocer la frecuencia respiratoria o la banda de frecuencias en la que se puede encontrar la respiración para los indicadores como la potencia en la banda de la respiración y la potencia en la banda de la respiración normalizada ya que para el desarrollo de este estudio no fue posible contar con el registro continuo de la señal de los MRF proveniente de una variable fisiológica fetal. Cabe mencionar que se decidió explorar varios de los indicadores utilizados en el adulto porque no resulta clara su extrapolación hacia el feto.

Por otro lado y en relación con la segunda limitación, se considera que la imposibilidad de controlar los movimientos corporales fetales y el reconocimiento de que éstos influyen en las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca fetal, amerita la identificación de su presencia cuando se desea estudiar el fenómeno de la ASRF.

Los indicadores de la ASRF así como las modalidades de análisis de los mismos que se utilizaron en este proyecto de tesis, se seleccionaron tomando en cuenta los aspectos mencionados anteriormente y se describen a continuación.

a) En el dominio del tiempo

Los parámetros en el dominio del tiempo considerados en el análisis fueron los siguientes:

1. El valor promedio de los intervalos RR (RR_{PROM}).
2. La desviación estándar de los intervalos RR (RR_{DE}).
3. La raíz cuadrática media de la diferencia entre intervalos consecutivos (RMSSD, por sus siglas en inglés).
4. El índice fractal α_1 .

B. En el dominio de la frecuencia

Con el propósito de obtener los parámetros espectrales de la ASRF, las series de tiempo de la VFC fueron primeramente interpoladas (splines cúbicos) y remuestreadas a 8Hz y posteriormente se realizó la estimación espectral mediante modelos autorregresivos por el método de Burg [90]. Se consideró una frecuencia de muestreo de 8 Hz a diferencia de la de 4 Hz propuesta por la Task Force [1], ya que se contempla la posibilidad de que en las series de tiempo de la VFC fetales existan componentes en bandas de frecuencia más altas que las existentes en el adulto. Lo anterior debido principalmente a dos circunstancias: 1) la frecuencia cardíaca fetal normal se encuentra entre 120 y 160 latidos por minuto (lpm), a diferencia de la frecuencia cardíaca normal en el adulto de alrededor de 70 lpm y 2) si asumimos la existencia de la modulación de los MRF en la frecuencia cardíaca

(ASRF), éstos se presentan a una frecuencia aproximada de 0.7 a 1 Hz, a diferencia de la frecuencia respiratoria normal en el adulto de alrededor de 0.2 Hz.

Los parámetros calculados sobre la curva de densidad de potencia espectral fueron los siguientes:

1. Potencia en la banda de los MRF (PMRF). Calculada como el área bajo la curva del espectro de las series de tiempo de la VFC en la banda de los MRF (0.3 – 2 Hz). Esta banda de frecuencias se estableció sobrepasando ligeramente los límites de frecuencia inferior y superior que se han reportado para los MRF, los cuales son de alrededor de 30 y 90 ciclos por minuto, respectivamente (0.5 – 1.5 Hz) [54].
2. Potencia en la banda de la respiración normalizada (PMRFN). Obtenida como la relación entre la potencia en la banda de la respiración y la potencia total.

c) Modalidades de análisis

El análisis de la ASR se realizó tanto para los registros completos de cinco minutos, como para ventanas de análisis de cinco segundos recorridas muestra a muestra. Lo anterior debido a que por un lado resulta conveniente contar con un mayor número de datos para la obtención de los indicadores espectrales de la ASR y por el otro se desea analizar el comportamiento de dichos indicadores en presencia o ausencia de MRF (acinesia respiratoria), y en ausencia de movimientos

corporales (acinesia corporal) y estos se presentan de manera intermitente a lo largo del registro.

Con el análisis por ventanas de 5 segundos es posible identificar si los cambios de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca y por lo tanto de algunos de los indicadores de la ASR pueden estar directamente asociados a los diferentes movimientos presentes en el feto en el momento en el que éstos ocurren y por lo tanto vincularlos probablemente con actividad simpática para los movimientos corporales o parasimpática para los respiratorios. El tamaño de la ventana de análisis se seleccionó tomando en cuenta que se ha validado el cálculo del parámetro temporal RMSSD para segmentos cortos de la serie de tiempo de la VFC del adulto (10 segundos) [91] y considerando que la frecuencia cardiaca fetal es de aproximadamente el doble de la del adulto se encontró que podría ser adecuado el análisis en ventanas de 5 segundos. Además, en un análisis visual de las señales resultantes de aplicar diferentes tamaños de ventana (5 segundos, 10 segundos y 15 segundos) para el cálculo de los parámetros en el tiempo de la ASR, se encontró que con la ventana de 5 segundos es posible dar un seguimiento más específico de los cambios en la VFC asociados a los MRF.

Para cada modalidad de análisis se identificó la presencia de MRF y de movimientos corporales fetales (MCF) como se describe a continuación.

d) Presencia de MRF

Para la modalidad de análisis de registros completos la clasificación de un registro como “con MRF” o “sin MRF” se basó en la identificación de los periodos de acinesia respiratoria y la relación entre la duración total de dichos periodos con respecto a la longitud total del registro. Considerando que un ciclo de MRF puede ocurrir a una frecuencia mínima de alrededor de 0.3 Hz, se estableció que existía un episodio de acinesia respiratoria cuando el tiempo entre dos esfuerzos inspiratorios de los MRF fuera mayor o igual a 3 segundos. Siguiendo esta definición, el registro fue clasificado como “sin MRF”, cuando la duración total de los periodos de acinesia respiratoria se encontró de 3 minutos o más (60 % o más de la longitud total del registro de 5 minutos), de lo contrario se clasificó como “con MRF”.

De manera similar, en el análisis por ventanas, cada una de las ventanas de 5 segundos se clasificó como “con MRF” o “sin MRF” dependiendo de la proporción de tiempo con acinesia respiratoria dentro del periodo de duración total de la ventana (duración total de la apnea del 60% o más de la duración total de la ventana 5 segundos, para el primer caso y menor a ese porcentaje para el segundo).

Asimismo, se realizó un análisis de los indicadores de la ASRF con respecto a la frecuencia de los MRF.

e) Presencia de movimientos corporales fetales (MCF)

Como se mencionó en la introducción, existen diversos factores fisiológicos y patológicos, tanto maternos como fetales que influyen en el patrón que describen las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en el feto y uno de los más documentados es la presencia de los movimientos fetales. Por esto se consideró importante tomar en cuenta este aspecto durante el análisis de los parámetros de la ASR de tal manera que tanto los registros completos como las ventanas de análisis pudieran ser clasificados según la duración total de los movimientos corporales fetales presentes durante el registro de las señales. Cada registro se clasificó entonces como “sin movimientos corporales” si la duración total de los movimientos representó de entre el 0 y el 15 % de la duración total del registro y como “con MCF” cuando la duración correspondió a un porcentaje mayor al 15% del tiempo del registro. Dichos porcentajes se establecieron después de observar que para nuestro banco de datos los MCF ocurrieron mayoritariamente en porcentajes menores al 30% de la longitud total del registro. Para el análisis por ventanas se tomó en cuenta la influencia de los movimientos corporales sobre las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca a manera de aceleraciones (conocida como reactividad), de tal manera que todas las ventanas que se encontraban en los periodos de tiempo desde que daba inicio el movimiento y hasta 15 segundos posteriores al mismo se clasificaron como con MCF.

El análisis de los indicadores de la ASRF, tanto para los registros completos como para los segmentos de señal se realizó únicamente para registros o

segmentos con MRF en comparación con registros o segmentos sin ningún tipo de movimiento, descartando así los registros o segmentos con movimientos corporales y/o presencia de aceleraciones o desaceleraciones no asociados al fenómeno de estudio.

Además se realizó un análisis de la correlación entre la frecuencia de los MRF y el contenido espectral de las series de tiempo de la VFCF. Se analizó la coincidencia entre los picos presentes en la gráfica del espectro de la VFC y el valor promedio de la frecuencia de los MRF obtenida a partir de la señal generada por el observador de los MRF. Dicho análisis se realizó con el propósito de observar la posible existencia de la modulación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca fetal por parte de los MRF.

E. Análisis estadístico

El análisis del comportamiento de los diferentes indicadores de la ASR con respecto a la edad gestacional y la presencia y ausencia de MRF se realizó para la totalidad de los registros así como para aquel grupo de registros pertenecientes a un mismo sujeto para los que se encontró tanto presencia como ausencia de MRF, de tal manera que fuera posible hacer el análisis comparativo de medias pareadas. Para el análisis estadístico de los indicadores con respecto a los diferentes grupos de edad gestacional se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías con prueba post hoc para comparaciones múltiples de Tukey. En caso de análisis comparativo de los indicadores en presencia y ausencia de MRF para muestras no

pareadas se utilizó una prueba t para muestras independientes y finalmente el análisis sobre aquellos registros pertenecientes a una misma paciente para los que se contó con registros o segmentos clasificados como “con MRF” así como con registros o segmentos clasificados como “sin MRF”, se hizo mediante una prueba t pareada. Para todas las distribuciones de datos se realizó una prueba de normalidad y corrección de Bonferroni y se tomó un nivel de significancia de $p < 0.05$ para considerar diferencias estadísticamente significativas.

VII. RESULTADOS

A. Descripción de la población.

De los 70 fetos considerados en el análisis de la ASRF, 34 presentaron tanto perfiles biofísicos fetales como condición del recién nacido normales (se desconoce la condición al nacimiento de 22 de los sujetos (38 registros) por falta de expediente clínico). La distribución por grupo de edad gestacional para dicho grupo fue la siguiente:

Grupo 1 (20 a 24 SDG): 11 fetos (16 registros)

Grupo 2 (24/1 a 28 SDG): 8 fetos (14 registros)

Grupo 3 (28/1 a 32 SDG): 3 fetos (4 registros)

Grupo 4 (32/1 a 36 SDG): 11 fetos (20 registros)

Grupo 5 (36/1 a 40 SDG): 11 fetos (18 registros)

Se encontraron valores de perfil biofísico menores a 8 en 7 fetos (9 registros), uno perteneciente al grupo 1 (1 registro), uno al grupo 3 (1 registro), tres pertenecientes al grupo 4 (3 registros) y dos al grupo 5 (4 registros).

En 11 de los sujetos se presentó al menos un valor indicativo de condiciones adversas del recién nacido. En este caso 1 feto (2 registros) pertenecía al grupo 1, dos al grupo 3 (3 registros), 6 al grupo 4 (9 registros) y 2 al grupo 5 (4 registros).

Cuatro de los casos coincidieron con puntajes bajos de perfil biofísico y al menos un parámetro indicativo de condición adversa al nacimiento, mientras que los otros tres casos con perfil biofísico anormal presentaron condiciones favorables del recién nacido. Las principales causas de bajos perfiles biofísicos estuvieron relacionadas

con los movimientos respiratorios, el tono y la reactividad (4 casos). En dos casos el bajo perfil biofísico estuvo asociado con MRF, movimientos corporales y reactividad, en un caso se presentaron bajos puntajes en MRF, movimientos corporales, tono y reactividad y en el último con movimientos corporales, reactividad y grado placentario. Algunas de las causas de riesgo encontradas de manera individual o combinada fueron los siguientes: tabaquismo (2 casos), producto pequeño para edad gestacional (2 casos), amenaza de aborto al inicio de la gestación (1 caso), multigesta (1 caso), anemia materna (1 caso) y disminución de peso en el embarazo. En 3 de los casos para los que se encontró un valor de perfil biofísico bajo se practicó cesárea, en dos de ellos por proporción cefalopélvica y en el tercero por oligohidramnios y cesárea previa. Solo en este último caso se asoció con condición adversa del recién nacido, para el que se encontró un valor Silverman de 1, Capurro de 41 y bajo peso al nacer (1910 g).

En uno de los seis casos restantes para los que se presentaron condiciones adversas del recién nacido, la mujer tenía antecedentes de aborto, se practicó cesárea por trabajo de parto estacionario y se encontró un valor Vargas de 3 con hipertrofia del recién nacido (3920 g). En otro caso se encontró un valor de capurro de 42 y vargas de 5 (bajo peso del recién nacido). Otros dos casos estuvieron asociados a valores Silverman de 2 y 3 y en el último se practicó cirugía cesárea por taquicardia fetal sostenida, amniorexis y sufrimiento fetal agudo, encontrándose valores Silverman de 2, Vargas de 4 (bajo peso al nacer).

B. Caracterización de las señales por ventanas de actividad fetal

A manera de ejemplo en la figura 12 se muestra (mediante codificación por colores) el tipo de resultado obtenido después del proceso de clasificación de los segmentos de una serie de tiempo de los intervalos latido a latido, según la presencia o ausencia de MRF y de movimientos corporales así como de la presencia de aceleraciones o desaceleraciones pronunciadas. En la figura 13 se presenta un ejemplo del tipo de señales asociadas a los indicadores temporales de la ASRF, obtenidas mediante el método por ventanas, en la que es posible apreciar el comportamiento para cada segmento de señal clasificado según las condiciones antes mencionadas, a partir de la cual se obtienen los parámetros promedio para los diferentes segmentos asociados a cada condición (señales fuente para el cálculo de indicadores temporales de la ASRF).

Por su parte, el análisis de los indicadores espectrales de la ASR se obtienen a partir del cálculo del área bajo la curva de la sección asociada a los MRF (banda de frecuencia) del espectro en frecuencia de las series de tiempo, como el mostrado en la figura 14.

C. Distribución de los casos de estudio

La distribución del número de pacientes, número de registros y la longitud total de los segmentos con MRF y sin MRF, utilizados para el análisis de los indicadores temporales de la ASRF mediante la modalidad de análisis denominada “por ventanas” (para las diferentes condiciones fetales y del recién nacido) se muestra

en la tabla 4. En la tabla 5 se muestra esta misma distribución pero considerando únicamente los registros por pares (con MRF y sin MRF del mismo sujeto).

Las tablas 6 y 7 muestran la distribución del número de sujetos y número de registros por condición del feto y del recién nacido por grupo y por presencia o ausencia de MRF, empleados para el análisis de los indicadores espectrales y de índice fractal, utilizando los registros completos (todos los registros y para el análisis por pares, respectivamente).

Tabla 4. Número de sujetos, de registros y duración total de los segmentos, en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales (MRF); según la condición del feto y del recién nacido, por grupo de edad gestacional, utilizados para el análisis de los indicadores temporales de la ASR. (La información se presenta de la forma: No. de pacientes, No. de registros, duración total [s]). SDG: semanas de gestación.

	Grupo 1 20 -24 SDG	Grupo 2 24/1-28 SDG	Grupo 3 28/1-32 SDG	Grupo 4 32/1-36 SDG	Grupo 5 36/1-40 SDG
<i>Perfil Biofísico Normal</i>					
Con MRF	11, 15, 444	7, 10, 556	7, 12, 461	18, 28, 2772	11, 21, 2990
Sin MRF	20, 35, 3896	10, 20, 2346	8, 13, 1190	18, 35, 3258	11, 27, 2464
<i>Perfil Biofísico Anormal</i>					
Con MRF	1, 1, 6.8	0	2, 2, 251		1, 2, 233
Sin MRF	1, 2, 279	0	2, 2, 1786	3, 3, 690	2, 4, 509
<i>Condición al nacimiento normal</i>					
Con MRF	7, 11, 333	3, 5, 384	6, 8, 497	10, 18, 1776	10, 19, 2862
Sin MRF	12, 22, 2301	4, 9, 928	6, 8, 759	12, 22, 2235	11, 26, 2406
<i>Condición al nacimiento anormal</i>					
Con MRF	1, 1, 69.6	0	1, 2, 101	4, 6, 616	1, 2, 401
Sin MRF	1, 3, 332	0	1, 2, 329	4, 9, 990	1, 2, 41

Tabla 5. Número de sujetos, de registros y duración total de los segmentos en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), según la condición del feto y del recién nacido, por grupo de edad gestacional, utilizados para el análisis *por pares* de los indicadores temporales de la ASR. (La información se presenta de la forma: No. de pacientes, No. de registros, duración total [s]). SDG: semanas de gestación.

	Grupo 1 20 -24 SDG	Grupo 2 24/1-28 SDG	Grupo 3 28/1-32 SDG	Grupo 4 32/1-36 SDG	Grupo 5 36/1-40 SDG
<i>Perfil Biofísico Normal</i>					
Con MRF	9, 13, 338	7, 10, 556	7, 10, 405	15, 27, 2765	10, 20, 2729
Sin MRF	9,13, 1471	7,10 1010	7, 10, 895	15, 27, 1668	10, 20, 1501
<i>Perfil Biofísico Anormal</i>					
Con MRF	1, 1, 7	0	2, 2, 250	0	1, 2, 233
Sin MRF	1, 1, 231	0	2, 2, 233	0	1, 2, 203
<i>Condición al nacimiento normal</i>					
Con MRF	7, 11, 332	3, 5, 384	5, 8, 497	10, 18, 1776	9, 18, 2601
Sin MRF	7, 11, 1062	3, 5, 528	5, 8, 759	10, 18, 1265	9, 18, 1582
<i>Condición al nacimiento anormal</i>					
Con MRF	1, 1, 69.6	0	1, 2, 101	4, 6, 616	2, 2, 401
Sin MRF	1, 1, 116	0	1, 2, 329	4, 6, 416	2, 2, 41

D. ASRF y edad gestacional,

El comportamiento global de los indicadores de la ASRF con respecto a la edad gestacional para los sujetos con perfil biofísico y condición al nacimiento normal, se muestra en la tabla 8, en las que es posible apreciar que para RMSSD y RR_{DE} hay una tendencia creciente hasta el grupo 4 (32-36 semanas) con un incremento más pronunciado entre los grupos 3 y 4 y una caída para el grupo 5. RR_{PROM} tiene una tendencia creciente excepto por el grupo 1. A diferencia de los casos anteriores, en el valor del índice fractal se observa un máximo en el grupo 3 (28-32 semanas), y valores de α_1 menores para los dos últimos grupos con respecto a los dos primeros.

El comportamiento para la potencia en la banda de la respiración es muy similar pero con una relación inversa al índice fractal observándose un mínimo en el grupo 3 y siendo menores los valores para los dos últimos grupos que para los dos primeros. Los valores de potencia relativa en la banda de los MRF (PMRFR) presentan un ascenso notorio para el grupo 4 de 32 a 36 SDG, si se compara con los grupos de edades menores.

Tabla 6. Número de sujetos y de registros en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), según la condición del feto y del recién nacido, por grupo de edad gestacional; utilizados para el análisis de los indicadores espectrales y de índice fractal de la ASR (La información se presenta de la forma: No. de pacientes, No. de registros). SDG: semanas de gestación.

	Grupo 1 20 -24 SDG	Grupo 2 24/1-28 SDG	Grupo 3 28/1-32 SDG	Grupo 4 32/1-36 SDG	Grupo 5 36/1-40 SDG
<i>Perfil Biofísico Normal</i>					
Con MRF	0	3, 3	1, 2	11, 16	7, 10
Sin MRF	12, 8	7, 11	3, 4	9, 10	8, 10
<i>Perfil Biofísico Anormal</i>					
Con MRF	0	0	0	0	1, 2
Sin MRF	1, 1	0	1, 1	3, 3	1, 2
<i>Condición al nacimiento normal</i>					
Con MRF	0	2, 2	1, 2	6, 9	7, 10
Sin MRF	7, 10	3, 5	3, 3	7, 7	9, 10
<i>Condición al nacimiento anormal</i>					
Con MRF	0	0	0	3, 4	1, 2
Sin MRF	1, 2	0	1, 2	2, 3	0

Tabla 7. Número de sujetos y de registros en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales (MRF), según la condición del feto y del recién nacido, por grupo de edad gestacional, utilizados para el análisis de los indicadores espectrales y de índice fractal de la ASR *por pares*. SDG: semanas de gestación.

	Grupo 1 20 -24 SDG	Grupo 2 24/1-28 SDG	Grupo 3 28/1-32 SDG	Grupo 4 32/1-36 SDG	Grupo 5 36/1-40 SDG
<i>Perfil Biofísico Normal</i>					
Con MRF	0	1, 1	0	5, 6	4, 5
Sin MRF	0	1, 2	0	5, 5	4, 4
<i>Condición al nacimiento normal</i>					
Con MRF	0	1, 1	0	4, 5	4, 5
Sin MRF	0	1, 2	0	4, 4	4, 4
<i>Condición al nacimiento anormal</i>					
Con MRF	0	0	0	1, 1	0
Sin MRF	0	0	0	1, 1	0

Nota: Ninguno presentó perfil biofísico anormal

Tabla 8. Media y desviación estándar de los parámetros de ASRF para los diferentes grupos (con perfil biofísico y condiciones al nacimiento normales). SDG: semanas de gestación.

	Grupo 1 20 -24 SDG	Grupo 2 24/1-28 SDG	Grupo 3 28/1-32 SDG	Grupo 4 32/1-36 SDG	Grupo 5 36/1-40 SDG
RMSSD (ms)	3.7 ± 1.8	4 ± 1.1	5.4 ± 2.5	6.8 ± 2.2	6.1 ± 1.9
RR _{PROM} (ms)	418.5 ± 15.5	409.8 ± 10	414 ± 27.2	418.2 ± 24.3	426 ± 25.3
RR _{DE} (ms)	3.8 ± 2	4.1 ± 1.2	5.1 ± 2.4	6.8 ± 2.2	6 ± 2
α_1	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2
PMRF (ms ² /Hz)	14.2 ± 19.6	14.4 ± 18.3	4.7 ± 3.4	10.9 ± 6.7	8.1 ± 4.5
PMRFR (%)	35 ± 18.4	32.8 ± 14.3	28.5 ± 4.1	44.4 ± 14.1	36.2 ± 11.8

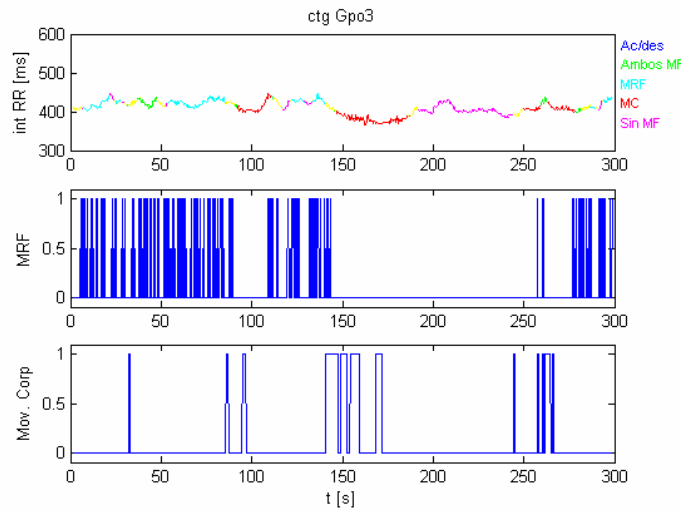


Figura 12. Intervalo RR codificado según la presencia de MRF, movimientos corporales y aceleraciones/desaceleraciones pronunciadas (superior). Marcador de MRF (parte media). Marcador de movimientos corporales (inferior).

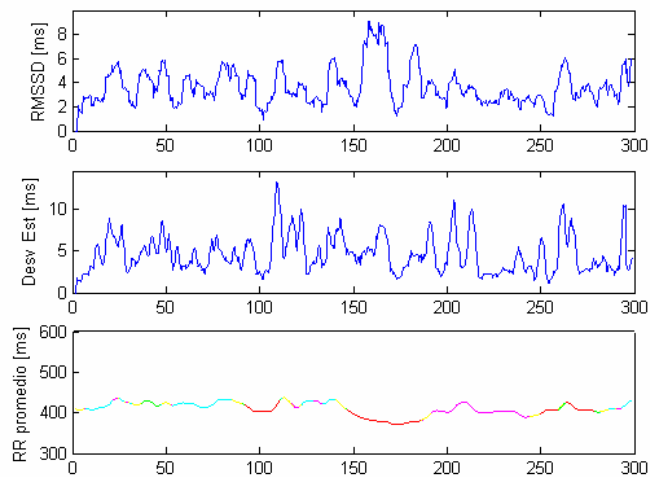


Figura 13. De arriba hacia abajo: Series de tiempo para RMSSD, RR_{DE} y RR_{PROM} (por ventanas) para la serie de tiempo de la figura 11.

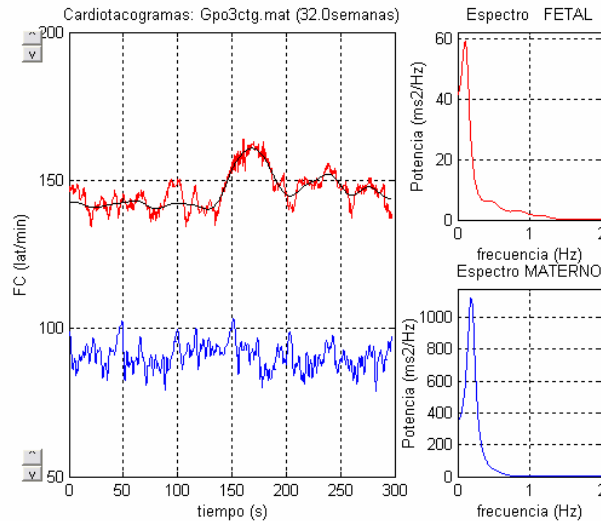


Figura 14. Cardiotacogramas fetal (superior izq.) y materno (inferior izq.) y espectro en frecuencia para cada uno (der.)

Otro de los comportamientos de los indicadores de la ASRF analizados con respecto a la edad gestacional fue el de la relación que cada uno de ellos guarda con respecto a la frecuencia promedio de los MRF. En la tabla 9 se muestran los diferentes tipos de relación entre la frecuencia de los MRF y el pico en el espectro de la serie de tiempo de los intervalos RR encontrados, así como el número total de casos para cada una. En la tabla 10 se presenta el número de casos con cada tipo de relación entre la frecuencia de los MRF y el pico del espectro para los diferentes grupos de edad gestacional. Como puede notarse en la tabla 9, la proporción de casos con el pico máximo del espectro de la señal de VFC relacionada con la frecuencia de los MRF (relación tipo A en la tabla) crece con la edad gestacional desde 19 hasta un 56 % para los grupos 1 y 5, respectivamente. Así mismo, puede observarse que la proporción de casos con picos en el espectro del CTG en

ausencia de MRF, se va reduciendo conforme avanza la edad gestacional (códigos D a G de la tabla 8), excepto para el caso clasificado con el código H (picos característicos en 0.5, 0.8 y/o 1 Hz), para el que la proporción se mantiene para los diferentes grupos.

En la figura 15 se muestra la gráfica de los valores de la frecuencia promedio de los MRF (obtenidos a partir de la señal del marcador de eventos) con respecto a la frecuencia en la que se encontró el pico más cercano a dicho valor promedio, para la totalidad de los sujetos en los que se presentaron episodios de MRF. En la figura 16 se presenta la gráfica de la misma relación para cada uno de los grupos de edad gestacional. La ecuación de la recta y el valor del coeficiente de correlación (superior a 0.5) obtenido de manera global y para los diferentes grupos, nos permiten asumir una relación prácticamente de uno a uno entre ambas mediciones.

Tabla 9. Cantidad de casos con cada tipo de relación entre la frecuencia de los MRF y el pico en el espectro de las series de tiempo de variabilidad de la frecuencia cardiaca

A:Frecuencia de los MRF relacionado con pico máximo en el espectro del CTG fetal	48
B: Frecuencia de los MRF relacionado con otro pico en el espectro del CTG fetal	30
C: Hubo MRF pero no hay pico en el espectro del CTG	1
D: Hubo MRF pero el pico en el espectro no está relacionado con la frecuencia	6
E: Sin MRF con pico relacionado con CTG materno	5
F: Sin MRF con pico no relacionado con CTG materno	24
G: Sin MRF con pico relacionado con armónicos del CTG materno	1
H: Sin MRF con picos característicos (0.5, 0.8, 1.1 Hz)	20
I: Sin MRF sin pico	7
Total	142

Tabla 10. Cantidad de casos con cada tipo de relación entre la frecuencia de los MRF y el pico en el espectro del CTG fetal, por grupo (según la clasificación mostrada en la tabla 8) y porcentaje con respecto al total de casos para cada grupo.

Relación entre Frecuencia de los MRF y el espectro del CTG fetal										
Gpo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
1	7 (19%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	3 (8%)	13 (35%)	1 (3%)	5 (13%)	4 (11%)	37
2	4 (20%)	2 (10%)	0	4 (20%)	0	5 (25%)	0	3 (15%)	2 (10%)	20
3	7 (47%)	6 (40%)	0	0	0	0	0	1 (6.6%)	1 (6.6%)	15
4	12 (31%)	15 (39%)	0	0	1 (2.6%)	4 (11%)	0	6 (16%)	0	38
5	18 (56%)	6 (19%)	0	0	1 (3%)	2 (6%)	0	5 (16%)	0	32
	48	30	1	6	5	24	1	20	7	142

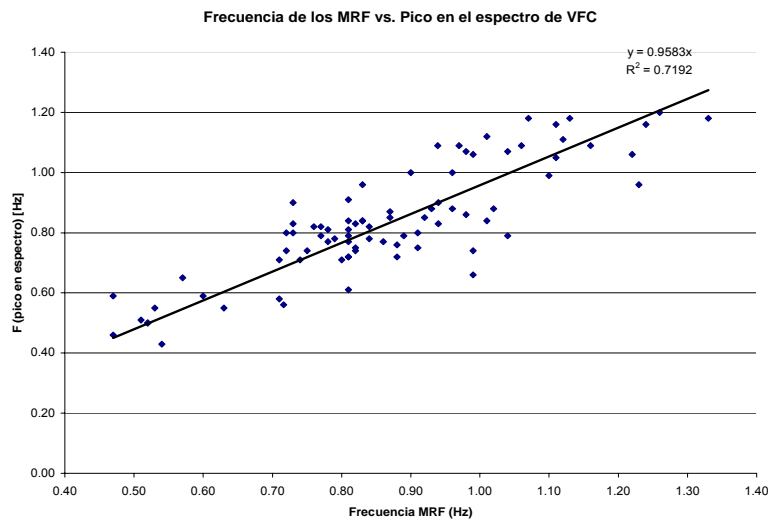


Figura 15. Frecuencia promedio de los MRF (a partir del marcador de eventos) con respecto a la frecuencia para la que se observó un pico en el espectro en potencia de la serie de tiempo de los intervalos RR.

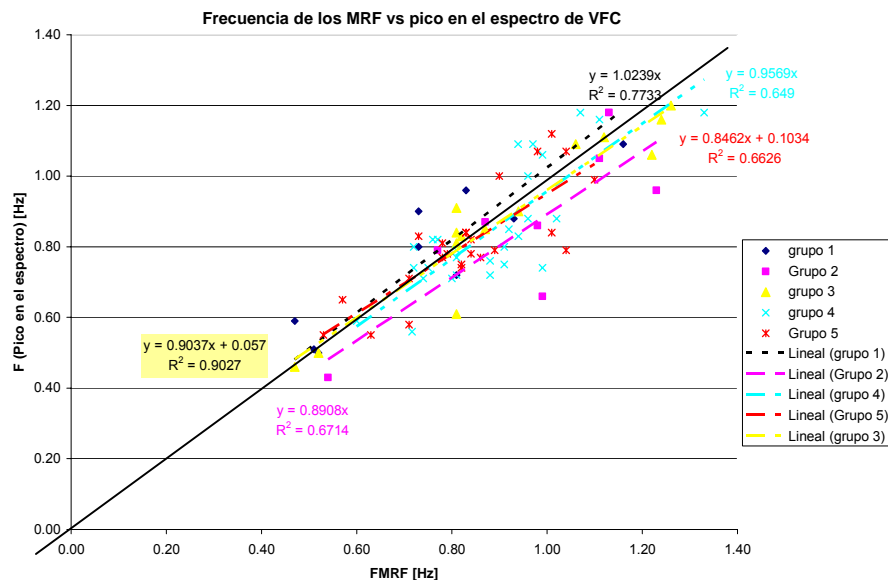


Figura 16. Frecuencia promedio de los MRF (a partir del marcador de eventos) con respecto a la frecuencia para la que se observó un pico en el espectro en potencia de la serie de tiempo de los intervalos RR. (Por grupo)

E. ASRF durante MRF y acinesia respiratoria

El patrón descrito por los diferentes indicadores de la ASR en sujetos con perfil biofísico mayor o igual a 8 (indicativo de bienestar fetal) y con condiciones normales del recién nacido para los diferentes grupos de edad gestacional y en presencia y ausencia de MRF, fue muy similar para el grupo de estudio por pares con respecto al grupo de estudio en el que se incluyeron la totalidad de los registros. En las figuras 17 a 22 se muestran las gráficas de dicho comportamiento y se indica mediante símbolos característicos la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad gestacional comparando con respecto al grupo 1 de 20 -24 semanas de gestación (*) o bien con respecto al grupo 4 de 32 a 36 semanas (+). Dichos símbolos se encuentran en la parte

superior cuando las diferencias corresponden a la curva asociada a los parámetros obtenidos durante episodios con MRF y en la parte inferior durante acinesia respiratoria. En estas gráficas puede notarse que existe similitud para algunos de los indicadores de la ASR, particularmente se observa que para RMSSD, RR_{DE} y PMRFR hay un aumento sustancial en los valores de estos indicadores entre los grupos de edades gestacionales 3 y 4 (28 a 32 y 32 a 36, respectivamente). Comparando las curvas correspondientes a los indicadores para episodios o registros clasificados como “con MRF” con respecto a los episodios (o registros) sin MRF, puede apreciarse que para RMSSD, RR_{PROM} , α_1 y PMRFR ocurre un distanciamiento sustancial entre ambas curvas para el grupo 4 con edades entre 32 y 36 semanas y una disminución en dicha separación para el último grupo, para el que en la mayoría de los casos se observa una reducción con respecto al grupo anterior. Otro patrón común a algunos de los indicadores es la existencia de una relación inversa entre las magnitudes de los indicadores para las curvas con MRF con respecto a las asociadas a la ausencia de los mismos para los grupos de edades tempranas en comparación con los de edades avanzadas, mostrando un punto de intersección entre las curvas. En la figura 17, por ejemplo, puede notarse que los valores de RMSSD para los tres primeros grupos es superior para la curva correspondiente a los episodios sin MRF que a la de la representativa de los episodios con MRF, y que dicha relación se invierte para los últimos dos grupos, mostrando valores de RMSSD superiores para la curva representativa de los episodios con MRF. Un comportamiento similar se observa para los valores de

PMRFR y de α_1 , solo que en este último caso la relación es inversa a la encontrada para RMSSD y PMRFR. Para los indicadores RR_{PROM} y PMRF no hay una tendencia clara y se presenta una gran dispersión entre sujetos, sin embargo, para este último caso también puede notarse la inversión de las señales, aunque para edades gestacionales más avanzadas.

Los valores de las medias y desviaciones estándar para cada uno de parámetros por grupo y para presencia y ausencia de MRF se muestran en la tabla 11, en donde también se indican los casos para los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre condición con MRF y sin MRF para el mismo grupo (*).

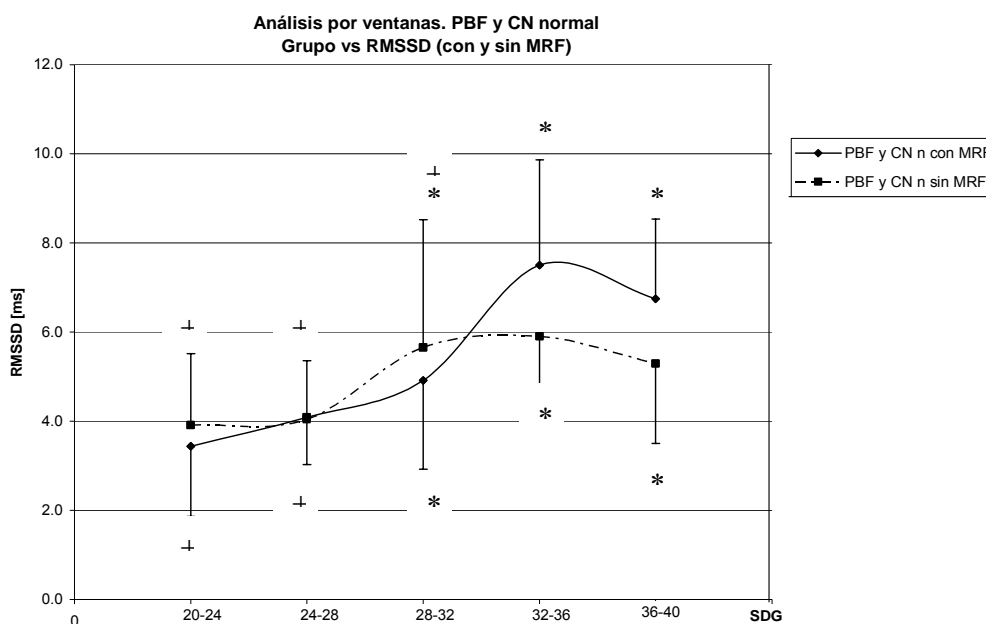


Figura 17. Valor del indicador RMSSD para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico ≥ 8 y condición al nacimiento normal). * Diferencias significativas comparando con grupo 1. + Diferencias significativas comparando con grupo 4. ($p < 0.05$ ANOVA)

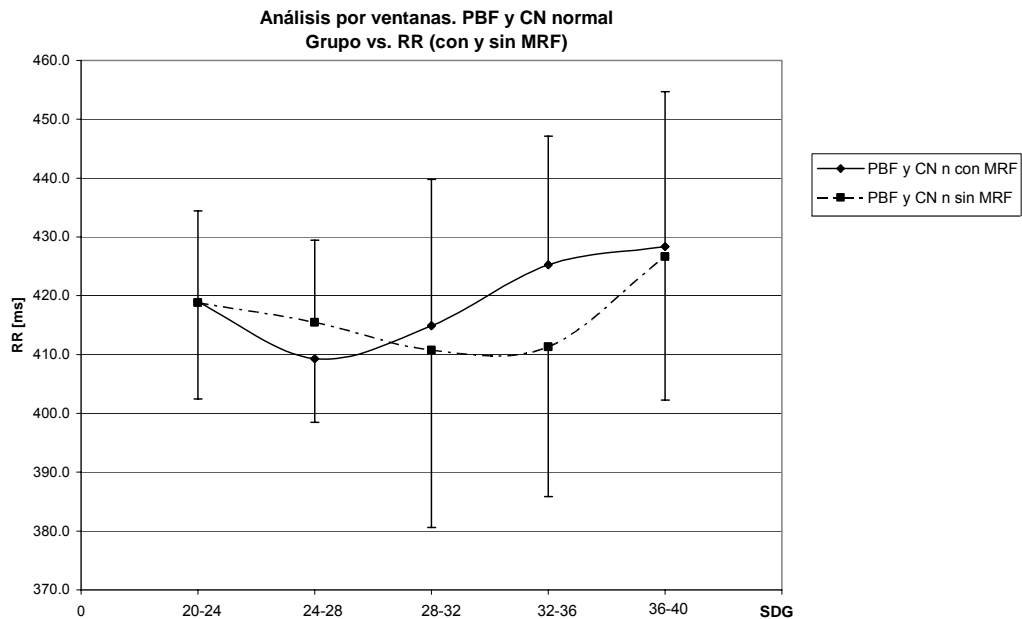


Figura 18. Valor del indicador RR_{PROM} para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico y condición al nacimiento normal). No se encontraron diferencias significativas entre grupos. ($p > 0.05$ ANOVA)

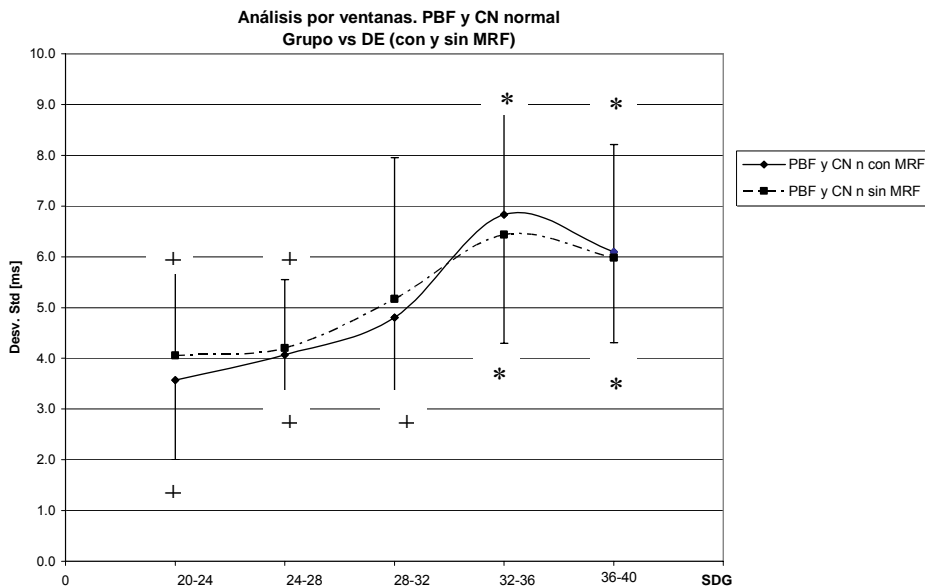


Figura 19. Valor de la desviación estándar (RR_{DE}) para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico condición al nacimiento normales). * Diferencias significativas comparando con grupo 1. + Diferencias significativas comparando con grupo 4. ($p < 0.05$ ANOVA)

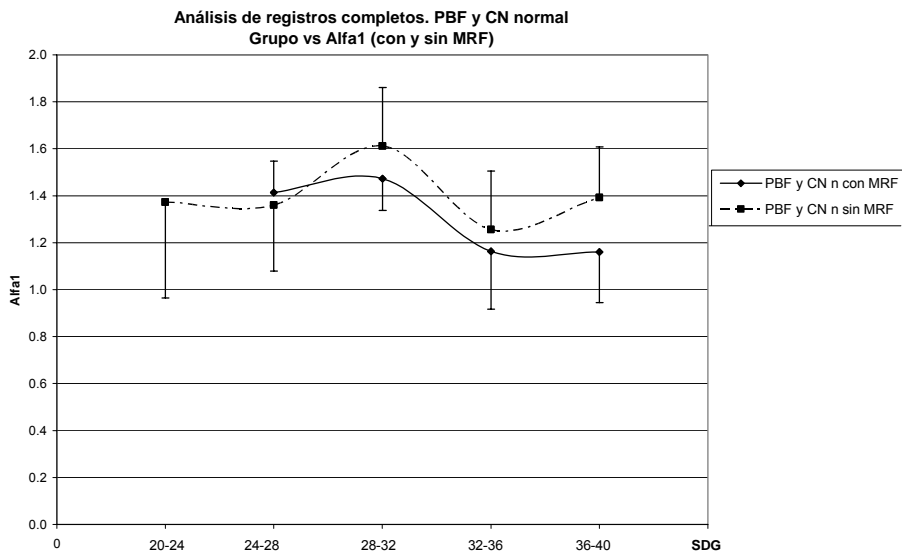


Figura 20. Valor de α_1 para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico ≥ 8 y condición al nacimiento normal).

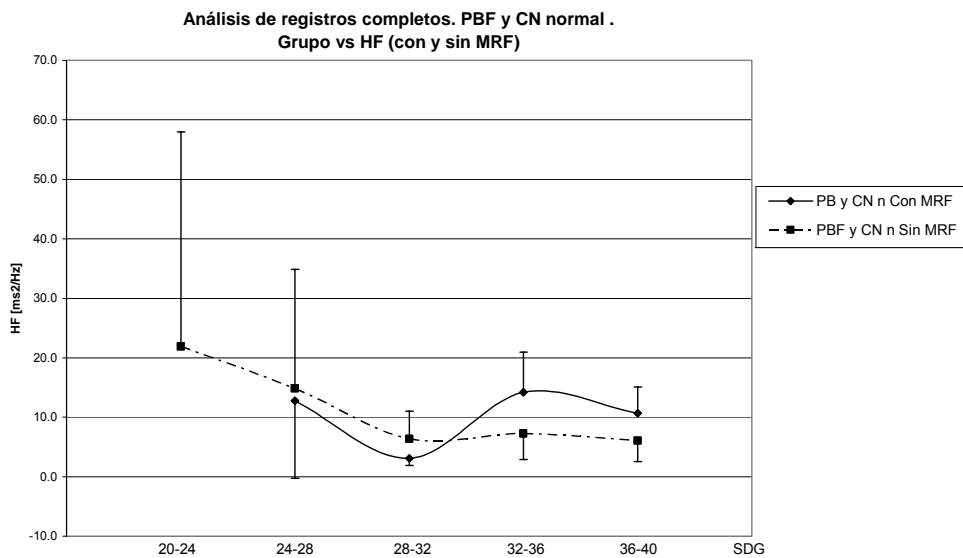


Figura 21. Valor de los componentes de alta frecuencia en la banda de los MRF (PMRF) para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico ≥ 8 y consecuencias al nacimiento normales).

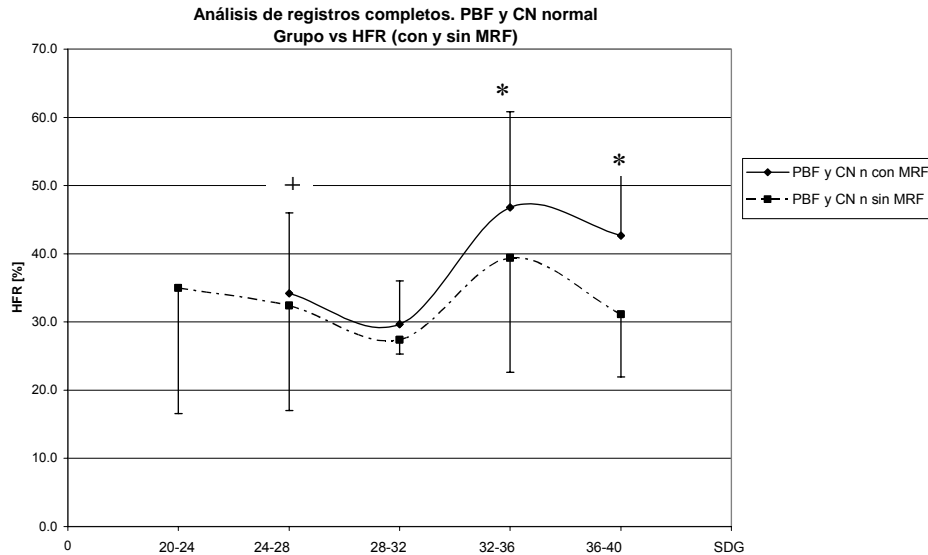


Figura 22. Valor de los componentes de alta frecuencia en relación con la potencia total (PMRFR) para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia y ausencia de MRF (fetos con perfil biofísico y consecuencias al nacimiento normales). * Diferencias significativas comparando con grupo 1. + Diferencias significativas comparando con grupo 4. ($p < 0.05$ ANOVA)

Tabla 11. Media y desviación estándar de los parámetros de ASRF para los diferentes grupos con perfil biofísico y condición al nacimiento normales, en presencia y ausencia de MRF. (* diferencias estadísticamente significativas (t de student, $p < 0.05$) entre el valor para presencia de MRF con respecto a ausencia de los mismos).

	Grupo1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
	Con MRF	Sin MRF	Con MRF	Sin MRF	Con MRF	Sin MRF	Con MRF	Sin MRF	Con MRF	Sin MRF
RMSSD (ms)	*3.4 ± 1.6	3.9 ± 1.6	4.1 ± 1.3	4 ± 1.1	4.9 ± 2	5.7 ± 2.9	*7.5 ± 2.4	5.9 ± 1.8	*6.7 ± 1.8	5.1 ± 1.8
RR _{PROM} (ms)	418.9 ± 15.5	418.8 ± 16.4	409.3 ± 10.8	415.5 ± 13.9	*414.9 ± 24.9	410.7 ± 30.1	*425.2 ± 21.9	411.3 ± 25.4	428.4 ± 26.4	426.6 ± 24.3
RR _{DE} (ms)	3.6 ± 1.6	3.9 ± 1.6	4.1 ± 1.4	4.2 ± 1.3	4.8 ± 1.9	5.2 ± 2.8	6.8 ± 2.4	6.4 ± 2.1	5.9 ± 1.9	5.7 ± 2.2
α_1	-	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.2
PMRF (ms ² /Hz)	-	21.9 ± 36.1	12.8 ± 13.1	14.8 ± 20	3.1 ± 1.2	6.4 ± 4.7	14.2 ± 6.7	7.3 ± 4.3	*10.7 ± 4.4	6.1 ± 3.6
PMRFR (%)	-	35.0 ± 18.4	34.2 ± 11.8	32.4 ± 15.4	29.7 ± 6.3	27.4 ± 2.1	*46.8 ± 14	34.4 ± 16.7	*42.7 ± 11.9	31.1 ± 9.2

F. ASR para casos de estudio con riesgo en el embarazo y consecuencias adversas al nacimiento

Como puede notarse en la tabla 5, el número de casos con bajo perfil biofísico (menor a 8) y consecuencias adversas al nacimiento fue bastante reducido como para poder realizar pruebas de comparación estadística con respecto al grupo de casos normal, sin embargo, a manera de ejemplo, en las figuras 23 y 24 se muestra el comportamiento de RR_{DE} para los casos de perfil biofísico y condiciones del recién nacido normales con respecto a aquellos con bajo perfil biofísico o consecuencias adversas al nacimiento. En estas figuras es posible notar que para el grupo 5 en particular, los valores de RR_{DE} para los casos de condiciones adversas al nacimiento, difieren del comportamiento promedio normal. Asimismo puede notarse que si bien para los otros grupos los valores caen dentro del intervalo de dispersión de los casos normales, se observa una tendencia a tomar valores por debajo de los valores promedio. De manera similar se observaron casos fuera de los valores promedio para los diferentes indicadores de la ASRF.

G. ASRF y frecuencia de los MRF

El comportamiento global de los indicadores con respecto a la frecuencia promedio de los MRF (obtenida a partir de la señal generada mediante el marcador de MRF) para el grupo total de sujetos estudiados, se muestra en la figura 25. En la figura 26 se muestra dicho comportamiento distinguiendo los casos con MRF de los de acinesia respiratoria; y en la 26 separando los casos por grupo de edad gestacional.

En las gráficas de tendencia global mostradas en la figura 25 puede notarse que el comportamiento general de los indicadores de la ASRF: RMSSD, RR_{DE} y PMRF es aproximadamente plano con ligero comportamiento de tipo pasa banda (mayor amplitud en una cierta banda de frecuencias centrales); mientras que α_1 toma valores mayores conforme la frecuencia aumenta (filtro pasa altas); RR_{PROM} disminuye con la frecuencia (filtro pasa bajas) y PMRFR muestra en términos generales un comportamiento plano con cierta tendencia a disminuir su magnitud para una cierta banda de frecuencias centrales (filtro rechaza banda).

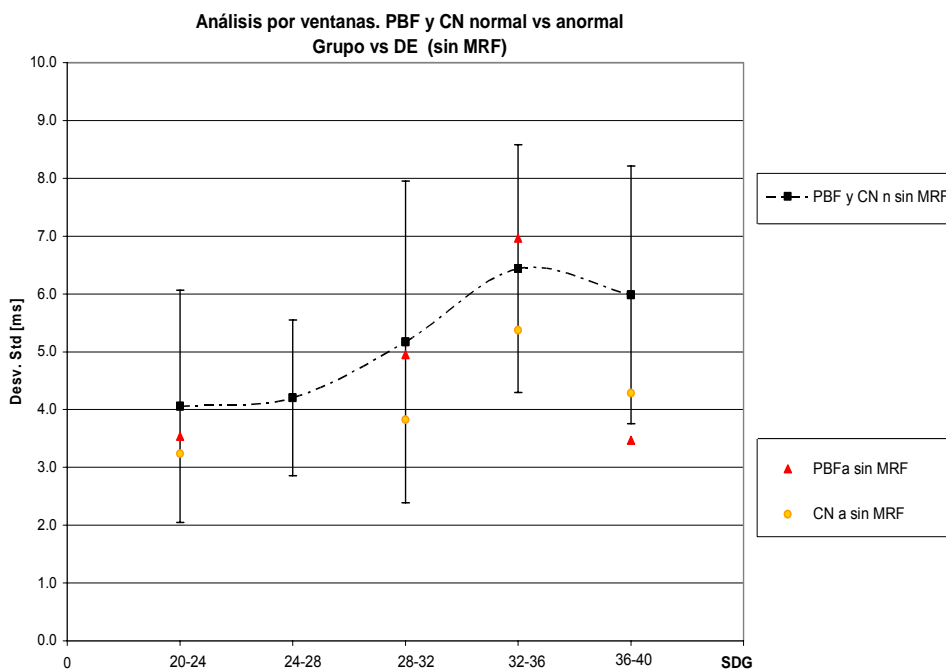


Figura 23. Valor de la desviación estándar (RR_{DE}) para los diferentes grupos de edad gestacional en ausencia de MRF para fetos con perfil biofísico y condición al nacimiento normales con respecto a los anormales. PBF: perfil biofísico. CN: condición al nacimiento. n: normal. a: anormal.

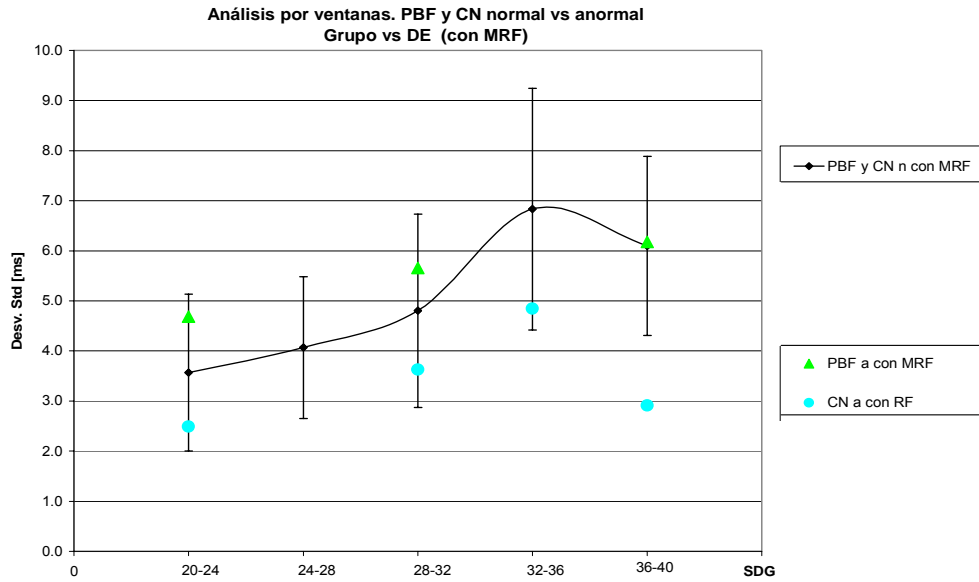


Figura 24. Valor de la desviación estándar (RR_{DE}) para los diferentes grupos de edad gestacional en presencia de MRF para fetos con perfil biofísico y condición al nacimiento normales con respecto a los anormales. PBF: perfil biofísico. CN: condición al nacimiento. n: normal. a: anormal. MRF: movimientos respiratorios fetales

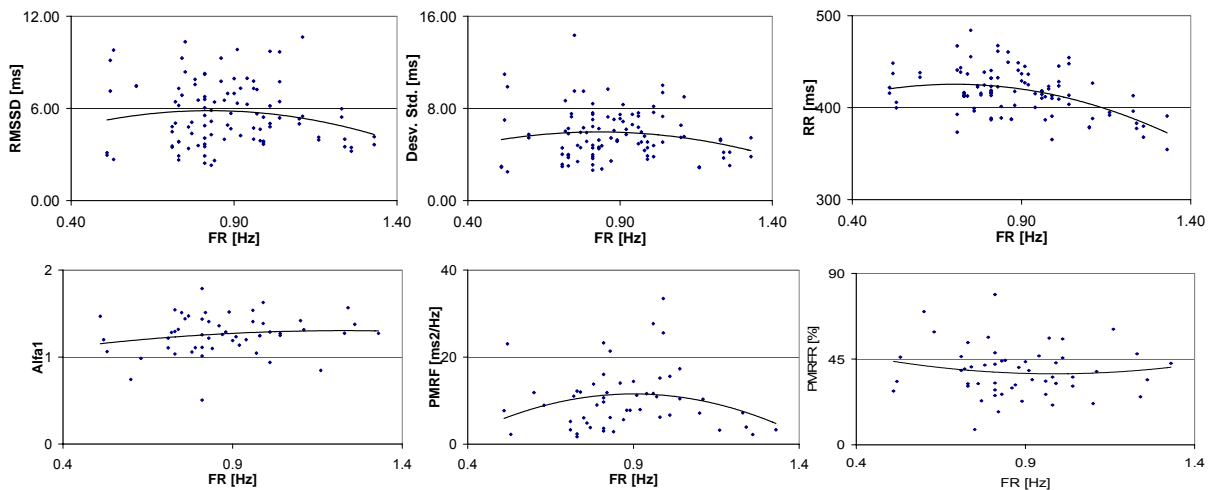


Figura 25. Comportamiento global de los indicadores de la ASR en relación con la frecuencia de los MRF (FR).

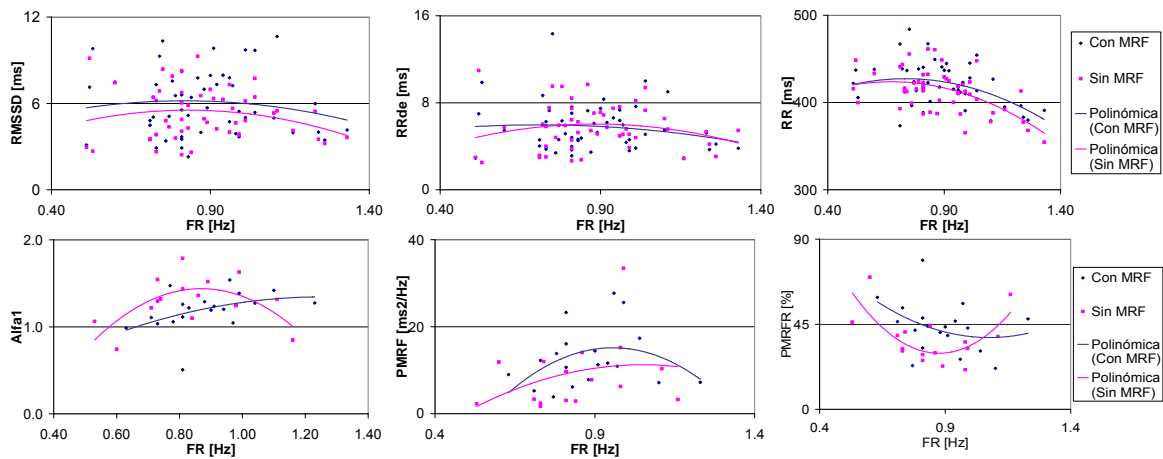


Figura 26. Comportamiento de los indicadores de la ASR en relación con la frecuencia promedio de los MRF (FR) para condición con MRF y acinesia respiratoria.

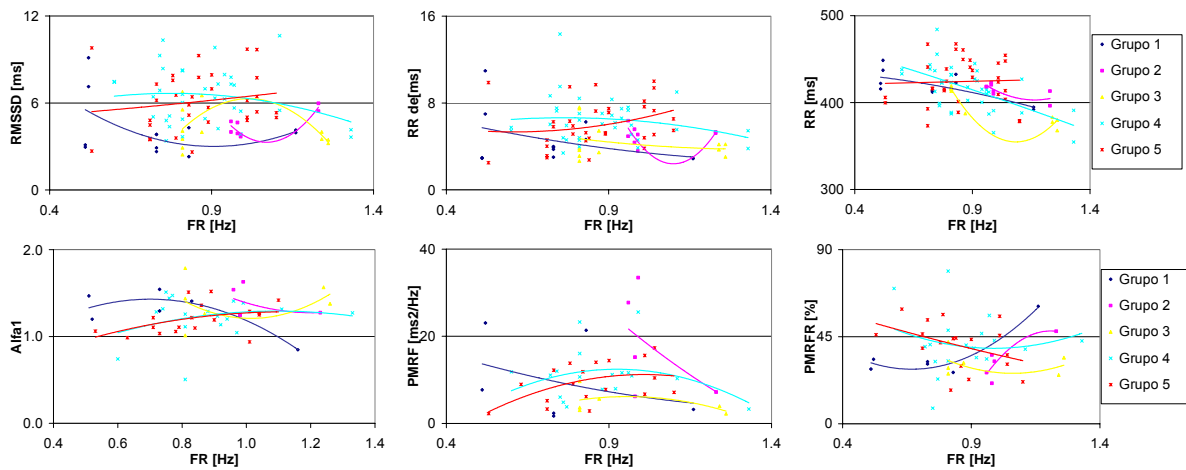


Figura 27. Comportamiento de los indicadores de la ASR en relación con la frecuencia promedio de los MRF (FR) para cada grupo de edad gestacional.

Aun cuando se aprecia una dispersión considerable en los datos para algunos de los indicadores de la ASRF, en la figura 26 es posible identificar ciertas tendencias cuando se comparan sus magnitudes para condiciones con MRF con respecto a la ausencia de éstos en relación con la frecuencia promedio global de los MRF. Para RMSSD, por ejemplo, puede notarse que los valores que toma durante episodios de presencia de MRF para las diferentes frecuencias promedio de los MRF, se mantienen aproximadamente igualmente distanciados de los valores en ausencia de MRF para la misma frecuencia de los MRF, con éstos últimos siempre menores que los primeros.

Finalmente las curvas de la figura 26 nos permiten distinguir la contribución que tiene cada uno de los grupos de edad gestacional al comportamiento global de los diferentes indicadores de la ASR. El grupo 1 (20 a 24 SDG), por ejemplo tiene un comportamiento decreciente para la mayoría de los indicadores, excepto para PMRFR. La concentración de las frecuencias de los MRF en solo unos cuantos valores para los sujetos de los grupos 2 (24 a 28 SDG) y 3 (28 a 32 SDG), no permite establecer el comportamiento de los diferentes indicadores de la ASRF para diferentes frecuencias de los MRF. Para el grupo 4 (32 a 36 SDG) se observa una tendencia decreciente para todos los indicadores temporales de la ASRF, mientras que para α_1 la tendencia es creciente y para los indicadores espectrales aproximadamente plana con cierta tendencia a un comportamiento “pasa banda” para PMRF y “rechaza banda” para PMRFR. A diferencia de las tendencias observadas para el grupo 4, el grupo 5 presenta comportamientos crecientes de los

indicadores temporales con incrementos de la frecuencia de los MRF. De hecho, en general, el comportamiento del grupo 5 para todos los indicadores de la ASRF respecto a la frecuencia de los MRF es creciente con incrementos de la frecuencia de los MRF, excepto para PMRFR.

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente tesis fue estudiar el comportamiento de algunos indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) en grupos de fetos con diferente edad gestacional (diferente grado de desarrollo), en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales, así como su relación con las condiciones en el embarazo y el nacimiento. Dicho objetivo se planteó considerando que los posibles cambios que podrían tener dichos indicadores para diferentes edades gestacionales y bajo diferentes condiciones podrían estar asociados a la madurez funcional del Sistema Nervioso Autónomo, así como al bienestar fetal, por lo que podría tener utilidad clínica futura para evaluar el desarrollo y madurez fetal, e identificar riesgo en el embarazo, o bien, predecir una condición adversa al nacimiento.

Entre los indicadores de la ASR, los que mayor discriminación presentaron entre los grupos de edad fueron RMSSD, RR_{DE} y PFMRF. Estos indicadores incrementaron su valor con respecto a la edad gestacional de manera tal que los valores más bajos se observaron en el grupo de edad de 20 a 24 semanas de gestación, y los valores más altos entre las semanas 32 a la 40, sin tomar en cuenta la presencia o ausencia de MRF. Observaciones similares fueron realizadas por Wakai para el cálculo del valor RMSSD para fetos con diferentes edades gestacionales [82] y por Wheeler y Van Leuwen y cols. para el espectro en frecuencia [83, 84]. El comportamiento ascendente de los indicadores temporales RR_{PROM} , RMSSD y RR_{DE} con respecto a la edad gestacional, son indicativos del incremento del tono para el primer caso y de la modulación parasimpática para los otros dos.

En los indicadores espectrales de la ASR, PMRF y PMRFR y el indicador no lineal α_1 obtenidos sobre los registros completos, no se observaron valores más bajos para las semanas 20 a 28 como en los indicadores temporales, probablemente debido a que, como ya ha sido reportado por Nijhuis y cols. [85], las series de tiempo de los intervalos RR para estas edades gestacionales presentaron cambios transitorios pronunciados en forma de V que pudieron haber dado lugar a valores aumentados y a una gran dispersión de los componentes espectrales de alta frecuencia. Sin embargo, si se observa únicamente el comportamiento para los grupos 3, 4 y 5 (28-32, 32-36 y 36-40 SDG, respectivamente) puede notarse una gran similitud para todos los indicadores, notándose cambios más pronunciados entre los grupos 3 y 4 con una ligera disminución (aumento para α_1) para el grupo 5. El valor máximo alcanzado para el grupo 4 (32-36 SDG) coincide con los hallazgos de Wakai y cols. para el cálculo de RMSSD [82], mientras que la caída en los indicadores de la ASR para los fetos a término, también fue observada en un estudio mediante análisis espectral en 6 ovejas, entre los 4 y 8 días previos al trabajo de parto [58], probablemente asociado a cuestiones hormonales o como posible señal de labor.

Un análisis más fino del comportamiento de la ASR a lo largo de la gestación se da cuando se considera la presencia o ausencia de MRF, revelando características que de otra manera pasan desapercibidas. En este sentido, la separación de los grupos por presencia y ausencia de movimientos respiratorios mostró comportamientos diferenciales, de manera tal que el crecimiento en los valores de ASRF fue más

evidente con MRF. De esta forma, se observó una separación de los valores de ASRF en los grupos de edad de 32 hasta 40 semanas de gestación, mientras que entre 20 y 32 semanas no se observaron diferencias con y sin MRF. Las diferencias encontradas entre indicadores para casos con MRF en comparación con casos sin MRF, coinciden con los resultados reportados por otros autores en estudios en ovejas [64] y en fetos humanos [59, 63, 66, 83], realizados exclusivamente en embarazos a término en ambos casos, para los que se observan valores mayores durante MRF que en ausencia de éstos. Mientras que la poca diferencia entre ambas condiciones para edades tempranas fue observada por Ferrazzi y cols. [61] en un estudio realizado en 4 pacientes con edades de 26 y 36 SDG.

A pesar de que el tono parasimpático se reconoce que se establece a partir de la semana 6 de gestación [86], el cambio abrupto observado para varios de los indicadores para los casos con presencia de MRF y que ocurre entre los grupos 3 y 4 (28 y 32 SDG y 32-36 SDG), aunado al distanciamiento entre los valores para casos con MRF con respecto a aquellos sin MRF, débil para el grupo 3 y notorio para los grupos 4 y 5, podrían considerarse como indicativos de un mayor grado de acoplamiento entre los centros respiratorio y cardíaco e integridad y maduración funcional del sistema nervioso autónomo parasimpático. Según Smotherman y cols. [87], el tipo de cambio escalonado observado en estos indicadores con respecto a la edad gestacional para casos con MRF pueden dar una orientación acerca del desarrollo neural, indicando en este caso que se trata de un tipo de desarrollo *por etapas*, en el que se asume que se observa el cambio hasta que se sobrepasa un

umbral de desarrollo neural. En la figura 18 y la tabla 11 se puede observar que RR_{DE} tiene poca capacidad discriminativa entre condición con MRF con respecto a acinesia respiratoria, resultando un indicador poco sensible, a diferencia de RMSSD, PMRF y PMRFR.

La reducción en los valores de $\alpha 1$ con la edad gestacional indica reducción de la regularidad de la señal, lo cual podría deberse a que dicho indicador es sensible a la también irregular característica de los MRF.

La existencia de valores de los indicadores en sentido inverso entre condición con MRF y sin MRF para grupos de temprana edad con respecto a edades más avanzadas (observado como inversión de las curvas y un punto de intersección entre ambas) encontrada de manera significativa para RMSSD, y no significativa para RR_{PROM} , RR_{DE} , $\alpha 1$ y PMRF (figuras 16 a 20), podría reflejar predominio de actividad simpática sobre la parasimpática en edades tempranas.

Si bien el comportamiento global representado en las curvas para frecuencia respiratoria promedio con respecto a la frecuencia de los componentes en la banda de la respiración del CTG mostraron un comportamiento lineal con una relación prácticamente de uno a uno (figuras 14 y 15), la falta de concordancia precisa entre la frecuencia de los MRF y la frecuencia del componente más alto, observada en este estudio fue más notoria en los grupos de edades tempranas, lo cual sugiere que la magnitud del desfasamiento pudiese depender también de la maduración del sistema nervioso autónomo o del grado de acoplamiento entre los centros de control respiratorio y los centros de control cardiovascular. Sin embargo, cabe señalar que

dado que en este caso se trata de la frecuencia promedio de los MRF del registro completo de 5 min., con respecto al valor promedio de la VFC en ese mismo periodo, sería necesario hacer un estudio más detallado de los cambios de la frecuencia de los MRF con el tiempo y de la relación de estos con los producidos en la VFC para poder ser más concluyentes en este sentido.

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de control de la frecuencia cardíaca que son más aceptados para dar origen a la ASR en el adulto son: 1) el acoplamiento entre los centros cardiovascular y respiratorio a nivel del tallo cerebral, 2) los receptores de estiramiento del pulmón que transmiten hacia los centros vagales por medio de los centros respiratorios, y 3) el estímulo de factores hemodinámicos tales como el retorno venoso hacia la aurícula derecha y los baroreceptores en el corazón y grandes vasos [10]. Es muy probable que la mayor contribución de la aparente existencia de la ASR encontrada en el feto en este estudio sea por mecanismos centrales (acoplamiento entre centros respiratorio y cardiovascular). Lo anterior debido a que: 1) En el feto, el estiramiento del pulmón lleno de líquido es mínimo, 2) en un estudio en fetos de borrego, se ha identificado que las variaciones de la frecuencia cardíaca no son tan prominentes a pesar de los grandes cambios de presión arterial en la banda de frecuencia de los MRF (probablemente debido a que en el feto el baroreflejo es insensible a esas frecuencias, a que el nodo seno-auricular sea insensible a la distensión causada por el incremento en el retorno venoso, o bien a que existe una salida continua de sangre desde la aurícula derecha hacia la aurícula y el ventrículo izquierdos a

través del foramen oval, ocasionando cambios mínimos en la presión con cada “inspiración”) [65], de tal manera que si asumimos un comportamiento similar en el feto humano, podríamos pensar que la contribución de los factores hemodinámicos para la generación de la ASR, también estaría limitada; 3) la existencia de componentes en el espectro en frecuencia de la VFC en ausencia de MRF observada para todos los grupos de edad gestacional; y 4) el aumento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca previo al inicio de los MRF también observado frecuentemente.

Debido al reducido número de casos, los resultados no son concluyentes con respecto al bienestar fetal y las condiciones al nacimiento. Sin embargo, el hecho de que varios de los casos anormales quedaran fuera de las desviaciones estándar de la ASRF, sobre todo en los grupos de 32 a 40 semanas de gestación, sugiere una posible utilidad de la ASR como un discriminador del bienestar fetal y probablemente de las condiciones al nacimiento.

Como puede observarse en las figuras 24 a 26, los indicadores de la ASRF no presentan una reducción importante en sus valores a partir de alguna frecuencia de los MRF, como ocurre en el adulto, salvo una ligera tendencia hacia dicho comportamiento para RR_{PROM} . Sin embargo, cabe señalar que dichas curvas nos proporcionan una información global del comportamiento de los indicadores debido a que el análisis se realizó en relación con el valor promedio de la totalidad de los episodios con MRF por cada registro. Para un análisis más detallado, y dada la naturaleza intermitente y variable de los MRF, sería necesario estudiar la relación

entre la frecuencia de los MRF con respecto a los indicadores para segmentos cortos de señal.

Las siguientes son algunas de las propuestas desde el punto de vista metodológico que se cree podrían mejorar el estudio y revelar más información valiosa del desarrollo y funcionamiento de los diferentes sistemas fetales: 1) La obtención de la información de los MRF a partir de la imagen de ultrasonido, a diferencia de la obtenida mediante el uso de marcadores de eventos, permitiría un análisis de las relaciones ciclo a ciclo de las series de tiempo de la VFC y el “respirograma” fetal a partir de una variable proveniente del feto mismo (desplazamiento de estructuras anatómicas asociadas a los MRF). De esta manera sería posible evaluar si existe sincronización “en fase” entre ambas señales, como se esperaría sucediera para lograr eficiencia en la perfusión [88]. 2) La evaluación de los componentes espectrales de la VFC podría realizarse con técnicas de análisis tiempo-frecuencia, de tal manera que fuera posible estudiar los cambios que sufren dichos componentes a lo largo del tiempo y su relación con la frecuencia de los MRF, tomando en cuenta así las características no estacionarias de las series de tiempo. 3) Dada la gran variabilidad intersujetos, un análisis longitudinal para evaluar el comportamiento de los indicadores para diferentes edades gestacionales, podría arrojar resultados más reveladores en cuanto a su comportamiento. 4) Realizar un estudio comparativo del comportamiento de los indicadores para grupos de riesgo (por ejemplo fetos con retardo en el crecimiento o en madres diabéticas) con respecto a fetos sanos, permitiría analizar de manera más contundente su posible

utilidad clínica. 5) La posición supina de la madre puede ocasionar compresión aortocaval, sobre todo en edades gestacionales avanzadas, por lo que sería conveniente considerar la realización del protocolo experimental con la mujer recostada en posición semifowler.

IX. CONCLUSIONES

1. En los estudios realizados hasta la fecha se ha analizado el comportamiento de algunos parámetros de la VFC bajo diversas condiciones pero no de manera conjunta, ocasionando, en la mayoría de los casos, un enmascaramiento de la información. Este hecho se pudo notar por ejemplo al comparar los resultados globales (sin distinguir presencia o ausencia de MRF) con respecto al análisis realizado para las diferentes edades gestacionales comparando el comportamiento con MRF y sin MRF, en donde se encontraron las diferencias más importantes con información fisiológica potencial.
2. Entre los indicadores de la ASR, los que mayor discriminación presentaron entre los grupos de edad fueron RMSSD, DE y PFMRF. Estos indicadores incrementaron su valor con respecto a la edad gestacional de manera tal que los valores más bajos se observaron en el grupo de edad de 20 a 24 semanas de gestación, y los valores más altos entre las semanas 32 a la 40, sin tomar en cuenta la presencia o ausencia de MRF.
3. La separación de los grupos por presencia y ausencia de movimientos respiratorios mostró comportamientos diferenciales, de manera tal que el crecimiento en los valores de ASRF fue más evidente con MRF. De esta forma, se observó una separación de los valores de ASRF en los grupos de edad de 32 hasta 40 semanas de gestación, mientras que entre 20 y 32

semanas no se observaron diferencias con y sin MRF. Es posible que las diferencias de comportamiento estén indicando diferencias en la maduración del sistema nervioso parasimpático.

4. Se observó una inversión del comportamiento de las curvas representativas de los indicadores de la ASR con respecto a la edad gestacional, indicando probablemente una predominancia simpática para edades tempranas y un incremento en el tono y modulación parasimpática para edades avanzadas.
5. No se observó una concordancia precisa entre la frecuencia de los MRF y la frecuencia del componente de altas. Esta discrepancia fue más notoria en los grupos de edades tempranas, lo cual sugiere que la magnitud del desfaseamiento pudiese depender también de la maduración del sistema nervioso autónomo o del grado de acoplamiento entre los centros de control respiratorio y los centros de control cardiovascular.
6. Debido al reducido número de casos, los resultados no son concluyentes con respecto al bienestar fetal y las condiciones al nacimiento. Sin embargo, varios de los casos anormales quedaron fuera de las desviaciones estándar de la ASRF en los grupos de 32 a 40 semanas de gestación. Esto sugiere una posible utilidad de la ASR como un discriminador del bienestar fetal y probablemente de las condiciones al nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Task Force of the European Society of Cardiology and the N.A.S. P. & E.: "Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use". *Circulation*. 1996; 93: pp 1043-65.
- [2]. Bilchic KC, Berger RD. "Heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 691-4.
- [3]. Freeman R. "Assessment of cardiovascular autonomic function". *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 716-30.
- [4]. Grossman P, Taylor EW. "Tward understanding respiratory sinus arrhythmia : Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol.* 2007; 74 : 263-85.
- [5]. Hirsch JA, Bishop B. "Respiratory sinus arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate". *Am. J. Physiol.* 1981; 241: H620-H629.
- [6]. Eckberg DL. "Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow". *J. Applied Physiol.* 1983; 54: 961-9.
- [7]. Melcher A: "Respiratory sinus arrhythmia in man. A study in heart rate regulating mechanisms". *Acta Physiol Scand (suppl).* 1976; 435:1-31.
- [8]. Angelone A. Coulter NA. "Respiratory sinus arrhythmia: A frequency dependent phenomenon". *J. Applied Physiol.* 1964; 19: 479-82.
- [9]. Davies CTM, Neilson JMM: "Sinus arrhythmia in man at rest". *J. Applied Physiol.* 1967; 22: 947-55.
- [10]. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, et al: "Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation". *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H1231-H1235.
- [11]. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al: "Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats". *Psychophysiol.* 1997; 34: 623-48.
- [12]. Berntson GG, Cacioppo JT, Grossman P. "Whiter vagal tone". *Biol. Psychol.* 2007; 74: 295-300.

- [13]. Mántaras Bruno María Carla. "Estudio de Indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria". Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Biomédica. Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa. México 2003.
- [14]. M.C. Mántaras, S. Carrasco, M.J.Gaitán, R. González. "Comparison of indexes of respiratory sinus arrhythmia". IEEE EMBC 2003. pp 232-5.
- [15]. Eckberg DL. "Respiratory sinus arrhythmia: A window on central autonomic regulation in man. In S Hunyur, J Ludbrook, J Shaw, et al (eds): The peripheral Circulation in man. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1984; pp 267-74.
- [16]. Ritz T, Thons M, Dahme B: "Modulation of respiratory sinus arrhythmia by respiration rate and volume: Stability across posture and volume variations". *Psychophysiol*, 2001; 38: 858-62.
- [17]. Pomeranz B, MaCaulay RJB, Caudill MA, et al. "Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis". *Am. J. Physiol*, 1985; 248: H151-H153.
- [18]. Akselrod SD, Gordon FA, Ubel DC, et al: "Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control". *Science*, 1981; 213: 220-32.
- [19]. Brown TE, Beightol La, Koh J, Edkberg DL: "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored". *J Appl Physiol*, 1993; 75: 2310-7.
- [20]. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV. "Physiological Background of the Loss of Fractal Heart Rate Dynamics. *Circulation*. 2005; 112: 314 – 9.
- [21]. Hautala AJ, Makikallio TH, Seppänen T, Hikuri HV, Tulppo MP. "Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels". *Clin. Physiol Funct. Imaging*; 2003; 23: 215-23.
- [22]. Francis D, Willson K, Georgiadou P, Wnsel R, Davies LC, Cotas A, Piepoli M. "Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man". *J. of Physiology*; 2002; 542 (2): 619 -29.
- [23]. Seely AJE, Macklem PT. "Complex systems and the technology of variability analysis". *Critical Care*. 2004; 8: R367-R384.

- [24]. Peng C-K, Halvin S, Sanley HE, Goldberger A.L. "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series". *Chaos*. 1995; 5: 82-7.
- [25]. Wheeler T, Watkins PJ: "Cardiac denervation in diabetics". *Brit Med J*, 1973; 4:548-556.
- [26]. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, et al. "Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction". *Am. J. Cardiol* 1988; 61: 208-15.
- [27]. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al: "Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relationship to angiographic severity". *Circulation* 1990; 81:1217-24.
- [28]. van Woerden EE and van Geijn HP. Chapter 27 "Factors influencing the fetal heart rate", section IV: "Fetal heart rate signals". En: *HP Van Geijn and FJA Copray* editors. "A critical Appraisal of fetal surveillance", Elsevier Science B.V, Amsterdam, The Netherlands 1994; 211-20.
- [29]. Harding R, Liggins GC. "Changes in thoracic dimensions induced by breathing movements in fetal sheep. *Reproduction Fertility and Development*", 1996; 8 (1): 117-24.
- [30]. Jansen A.H, Chernick V. "Fetal breathing and development of control of breathing". The American Physiological Society. 1991; 1431-46
- [31]. Marsál K. "Fetal breathing and movements". En: *Ultrasound in Perinatal Pathology and Physiology*, chap 4. Fetal Function. Ed D. White, Research Studies. Press, John Wiley & sons, Chichester, 1980; 70-109.
- [32]. James D. "Fetal behaviour". *Current Obstetrics & Gynaecology*, 1997; 7: 30 -35.
- [33]. Maloney J.E., Adamson T. M. Brodecky A.V., Cranage S., Lambert T.F., Ritchie B.C. "Diaphragmatic activity and lung liquid flow in the unanesthetized fetal sheep". *J. Appl. Physiol.* 1975; 39: 423 – 8.
- [34]. Badalian S.S., Fox. H. E., Zimmer E.Z., Fifer W.P, Stark R.I. "Patterns of perinatal fluid flow and contractions of the diaphragm in the human fetus". *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996; 8 (2): 109-13.

- [35]. Cosmi EV, Anceschi MM, Cosmi E, Piazzze JJ, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2003; 80 (3): 285 – 90.
- [36]. Kalache D.D., Chaoui R., Marcks B., Nguyen-Dobinsky T. N., Wernicke K. D., Wauer R., Bollmann R. “Differentiation between human fetal breathing patterns by investigation of breathing-related tracheal fluid flow velocity using Doppler sonography”. *Prenatal Diagnosis*. 1999; 20(1): 45-50.
- [37]. 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”. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1991; 31 (3): 136 –40.
- [38]. Mulder EJH, Boersma M, Meeuse M, Vanderwal M, Vandewerd E, Visser GHA. “Patterns of breathing movements in the near term human fetus . relationship to behavioral states”. *Early human development*. 1994; 36 (2): 127 –35
- [39]. Bocking AD. “Assessment of fetal heart rate and fetal movements in detecting oxygen deprivation in utero”. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003; 10 (1) S108 – S112.
- [40]. Koos BJ, Mason BA, Punla O, Adinolfi AM. “Hypoxic inhibition of breathing in fetal sheep – relationship to brain adenosine concentrations”. *Journal of applied physiology*. 1994; 77(6): 2734 – 39.
- [41]. Matsuda Y, Patrick J, Carmichael L, Challis J, Richardson B. “Effects of sustained hypoxemia on the sheep fetus at midgestation –endocrine, cardiovascular, and biophysical responses”. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 1992; 167(2): 531 – 40.
- [42]. Nijhuis JG, Jongsma HW, Crijns IJMJ, de Valk IMG, van der Velden JWHJ. “Effects of maternal glucose ingestion on human breathing movements at weeks 24 and 28 of gestation”. *Early Human Development*. 1986;13 (2). 183 – 8.
- [43]. Savich RD, Guerra FA, Lee CCH, Kitterman JA. “Prostaglandin E(2) decreases fetal breathing movements but not pulmonary blood-flow, in fetal sheep”. *Journal of applied physiology*, 1995; 78 (4): 1477 – 88.
- [44]. Sorokin Y, Hallak M, Klein O, Kalderon I, Abramovici H. “Effects of induction of labor with prostaglandin – E2 on fetal breathing and body movements- controlled,

- randomized, double – blind – study”. *Obstetrics and gynecology*. 1992; 80 (5): 788 –91
- [45]. Bessho T, Murata Y, Ninomiya Y, Ibara S, Yamamoto T, Miyake Y, Tyner JG. “Effect of arginine vasopressin on breathing movements of chronically instrumented fetal lambs”. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1997; 76 (2): 107-11.
- [46]. Yoneyama S, Susuki S, Shin D, Kubonoya G, Power T, Araki. “Theophylline stimulates breathing movements in the late-gestation human fetus”. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 1996; 3 (2)supl 1: 251A.
- [47]. Peek MJ, Bajoria R, Talbert D, Fisk NM. “Effects of antenatal thiotropin – releasing hormone on fetal heart rate and breathing movements. *Fetal diagnosis and therapy*”. 1998; 13(2): 100 – 5.
- [48]. Mulder EJH, O'Brien MJ, Lems YL, Visser GHA, Prechtl HFR. “Body and breathing movements in near-term fetuses and newborn infants of type-1 diabetic women”. *Early Human Development*. 1990; 4 (2): 131-52.
- [49]. Badalian S.S., Fox. H. E., Baxi L.V., Chao C.R. “Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus”. *The Journal of Maternal – Fetal- Medicine*. 1996; 5(4): 206 – 10.
- [50]. Tas PAPJ, Nijhuis JG, Nelen W, Willems E. “The intercostal – to – phrenic – inhibitory reflex (IPIR) in normal and intrauterine growth – retarded (IUGR) human fetuses from 26 to 40 weeks of gestation”. *Early human development* 1993; 32(2-3): 177 – 82.
- [51]. Sival DA, Visser GHA, Prechts HFR. “The relationship between the quantity and quality of prenatal movements in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation and premature rupture of membranes”. *Early Human Development*. 1992; 30 (3): 193-209.
- [52]. Manders MAM, Sonder GJB, Mulder EJH, Visser GHA. “The effects of maternal exercise on fetal heart rate and movement patterns”. *Early Human Development*. 1997; 48 (3): 237 –47.
- [53]. Patrick J, Natale R, Richardson B. “Patterns of human fetal breathing activity at 34 to 35 weeks’ gestational age”. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1978; 132: 507-13.

- [54]. Ansourian MN, Dripps JH, Beattie GJ, Boddy K. "Autoregressive spectral estimation of fetal breathing movement". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1989; 36(11): 1076-84,
- [55]. Platt LD, Manning FA, Lemay M, Sipos L. "Human fetal breathing: Relationship to fetal condition". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132: 514-7.
- [56]. Dornan JC, Ritchie JWK. "The rate and regularity of breathing movements in the normal and growth-retarded fetus". *British J. Obst. Gynaecology.* 1984; 91: 31-6.
- [57]. Andrews J, Shime J, Gare D, Salgado J, Whillans G. "The variability of fetal breathing movements in normal human fetuses at term". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 280-2.
- [58]. Thornburg KI, and Morton MJ. "Development of the cardiovascular system". En Thorburn GD and Harding Richard. *Textbook of fetal physiology.* Oxford University Press, New York USA. 1994.
- [59]. Harding R. "Development of the respiratory system". En Thorburn GD and Harding Richard. *Textbook of fetal physiology.* Oxford University Press, New York USA. 1994.
- [60]. Rees SA. "The structural development of the nervous system". En Thorburn GD and Harding Richard. *Textbook of fetal physiology.* Oxford University Press, New York USA. 1994.
- [61]. Walker DW. "Development of the autonomic nervous system, including adrenocromaffin tissue". En Thorburn GD and Harding Richard. *Textbook of fetal physiology.* Oxford University Press, New York USA. 1994.
- [62]. Papp JG. "Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart" *Basic Res Cardiol.* 1988; 83: 2-9.
- [63]. Donchin Y, Caton D, Porges W. "Spectral analysis of fetal heart rate in sheep: The occurrence of respiratory sinus arrhythmia". *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 148: 1130- 5.
- [64]. Divon MY, Zimmer EZ, Platt LD, Paldi E. "Human fetal breathing: Associated changes in heart rate and beat to beat variability". *Am. J. Obstet Gynecol.* 1985; 151: 403-6.
- [65]. Divon MY, Yeh SY, Zimmer EZ. "Respiratory sinus arrhythmia in the human fetus". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 425-8.

- [66]. Ferrazzi E, Pardi G, Setti PL, Rodolfi M, Civardi S, Cerrutti S. "Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation". Clin. Phys. Physiol. Meas. Suppl 1989; B 57-60.
- [67]. Brown JS, Gea H, Olah KS, Docker MF, Taylor EW. "A new technique for the identification of respiratory sinus arrhythmia in utero". J. Biomed. Eng. 1992; 14: 263-7.
- [68]. Wakai RT, Wang M, Pedron SL, Reid DL, Martin CB. "Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings". Early Hum. Dev. 1993; 35: 15-24.
- [69]. Metsälä TH, Siimes ASI, Antilla KJ, Tuominen J, Valimäki T. "Computer analysis of heart rate variation and breathing movements in fetal lamb". Med. & Biol Eng. & Comp. 1993; 31(3): 221-28.
- [70]. Metsälä T, Siimes A, Antilla K, Valimäki I. "Association of breathing movements to the variability of heart rate and blood pressure in foetal lambs". Act. Physiol. Scand. 1993; 147(2): 213-9.
- [71]. Groome LJ, Mooney DM, Bentz LS, Singh KP. "Spectral analysis of heart rate variability during quiet sleep in normal human fetuses between 36 and 40 weeks of gestation". Early Hum. Dev. 1994; 38: 1-10.
- [72]. Wakai RT, Wang M, Leuthold AC, Martín CB. "Foetal magnetocardiogram amplitude oscillations associated with respiratory sinus arrhythmia". Phys. Meas. 1995; 16(1): 49-54.
- [73]. Wakai RT, Leuthold AC, Wilson AD, Martin CB. "Association of fetal junctional rhythm and respiratory arrhythmia detected by magnetocardiography". Pediat. Card. 1997; 18(3): 201-3.
- [74]. Cerutti S, Civardi S, Bianchi A, Signorini MG, Ferrazzi E, Pardi G. "Spectral analysis of antepartum heart rate variability". Clin. Phys. Physiol. Meas. 1989; 10 (Suppl B): 27-31. a
- [75]. Timor-Tritsch I. "Human fetal respiratory arrhythmia". Am. J. Obstet Gynecol. 1977; 127: 662-6.
- [76]. Dawes GS, Visser GHA, Goodman JDS, Levine DH. "Numerical analysis of the human fetal heart rate: Modulation by breathing and movement. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981; 140: 535-44.

- [77]. Van Leeuwen PV, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer D. "Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy". *Prenat Diagn.* 2003; 23: 909-16.
- [78]. Baffa O, Wakai RT, Sousa PL, Verzola RMM. "Fetal heart rate monitoring by magnetocardiogramas". *Braz J Med Biol Res.* 1995; 28: 1333-7.
- [79]. Wakai RT. "Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography". *Experimental Neurology.* 2004; 190: S65-S71.
- [80]. Davidson SR, Rankin HG, Martin CB, Reid DL. "Fetal heart rate variability and behavioral state: Analysis by power spectrum". *Am. J. Obstet Gynecol.* 1992; 167: 717-22.
- [81]. Karin J, Hirsch M, Akselrod S. "An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations". *Pediatric Research* 1993; 34(2) 134-8.
- [82]. Chatow U, Davidson S, Reichman BL, Akselrod S. "Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations". *Ped. Res.* 1995; 37(3): 294-302.
- [83]. Breborowicz G, Moczko J, Gadzinowski J. "Quantification of the fetal heart rate variability by spectral analysis in growth retarded fetuses". *Gynecol Obstet. Invest.* 1988; 25: 186-91.
- [84]. Ropacka M, Markwitz W, Breborowicz GH. "Spectral analysis of fetal heart rate variability". *Ginekologia polska.* 2000; 71(4): 224-30.
- [85]. Sherer DM, Dámico ML, Arnold C, Ron M, Abramowicz S. "Physiology of isolated long-term variability of the fetal heart rate". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 113-5.
- [86]. Van Geijn HP. Ch 76. "Some Reflections on fetal surveillance ». En van Geijn HP, Copray FJA. *A critical appraisal of fetal surveillance.* Elsevier. 1000 AE Amsterdam, The Netherlands 1994.
- [87]. Manning FA, Lange IR, Morrison I, Harman CR. "Fetal biophysical profile score and the nonstress test: A comparative trial". *Obstet Gynecol* 1984; 64: 326-31.
- [88]. Vintzileos AM, Campbell WA, Ingardia CJ. "The fetal biophysical profile and its predictive value". *Obstet Gynecol.* 1983; 62:271-8.

- [89]. Ricardo Noe Rodríguez Vera. "Algoritmo para la constricción en tiempo real del cardiogramma materno y fetal a partir del ECG abdominal". Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. 1997
- [90]. Akai M. "Autoregressive (AR) methods". En: *Biomedical Signal Processing*. Academic Press. USA. 1994.
- [91]. Tran Thong, Kehai Li¹, James McNames, Mateo Aboy, Brahm Goldstein. "Accuracy of Ultra-Short Heart Rate Variability Measures". Proceedings of the 25th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2003; 2424-7.
- [92]. Wheeler T, Gennser G, Lindvall R, Murrills AJ. "Changes in the fetal heart rate associated with fetal breathing and fetal movement". *British J. Obstet. An Gynecol.* 1980; 87: 1068-79.
- [93]. Van Leuwen P, Grue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer D. "Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate" *Prenatal Diagnosis*; 2003; 23: 900-16
- [94]. Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB, Bots RSGM. "Are there behavioral states in the human fetus?". *Early Hum. Dev.* 1982; 6: 177-95
- [95]. Smotherman WP, Robinson SR. "Tracing developmental trajectories into the prenatal period". En: Jean-Pierre Lecanuet, William P. Fifer, Norman A. Krasnegor. *Fetal Development: A psychobiological Perspective*. Ed Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. Hillsdale, New Jersey. Hove, UK. 1995
- [96]. Yasuma F, Hayano J. "Respiratory sinus arrhythmia: Why does the Heart beat synchronize with respiratory rhythm". *Chest*. 2004; 125: 683-90.

Anexo 1

Estados conductuales fetales.

Los estados conductuales fetales se describieron originalmente a partir de la semana 36 de gestación y están basados en la presencia o ausencia de movimientos oculares, movimientos corporales y los patrones específicos de la frecuencia cardiaca. El patrón A coincide con el estado 1F (sueño quieto) durante el cual el feto solo ocasionalmente, durante “sustos”, mueve el cuerpo y los miembros. El ancho de banda del patrón de frecuencia cardiaca es pequeño y ocurren aceleraciones solo de manera esporádica. El patrón B se relaciona con el estado 2F (sueño activo) en el que los movimientos oculares están constantemente presentes, ocurren movimientos periódicos de cuerpo y de los miembros y por lo general los movimientos corporales están acompañados de aceleraciones. El feto a término ocupa alrededor del 95 % del tiempo en estado 1F o 2F. Los patrones C y D (estado activo) se observan muy poco. El patrón D (“feto en ejercicio”) está caracterizado por aceleraciones seguidas unas de otras y algunas veces fusionándose en una taquicardia sostenida.

Movimientos dentro de los estados conductuales.

Estado 1F (sueño quieto). Se pueden reconocer diferentes tipos de ritmos cardiacos durante periodos 1F asociados a la presencia o ausencia de movimientos. Durante los periodos de tiempo sin ningún tipo de movimiento el ancho de banda de la frecuencia cardiaca es muy pequeño (7 ± 0.5 lpm) y puede conducir a una interpretación errónea de considerarse como un “patrón silente” presente en

condiciones fetales deterioradas, sin embargo, en presencia de sufrimiento fetal el ancho de banda es uniformemente menor a 5 latidos y a menudo está acompañado de un incremento del nivel de frecuencia cardíaca basal y de pequeñas y a veces grandes desaceleraciones. Como regla se ha establecido que la duración de un patrón A durante estado 1F no debe exceder 45 min. Una característica típica del estado 1F es la presencia de movimientos regulares de la boca y del mentón (“mouthing”) en ráfagas de aproximadamente 3 veces por minuto con frecuencias del movimiento bucal dentro de la ráfaga de 2.5 por segundo. Estos movimientos se presentan de 75 a 93 % del tiempo dentro del estado 1F y su ausencia puede ser indicador de compromiso fetal. Durante el movimiento regular de la boca el ritmo cardíaco fetal muestra un patrón oscilatorio típico en el que la frecuencia de oscilación se relaciona con la frecuencia de los movimientos. Otros movimientos frecuentemente encontrados durante el estado 1F son los movimientos respiratorios fetales (MRF), los cuales se presentan de manera repetitiva y regular en este estado y de manera irregular en estado 2F. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se incrementa en presencia de MRF resultando en un mayor ancho de banda. En periodos de reposo fetal se pueden observar movimientos de succión caracterizados por un movimiento regular de la región bucal y la laringe con duraciones de las ráfagas mayores a las de los movimientos bucales regulares y frecuencias de repetición menores. El patrón de la frecuencia cardíaca durante movimientos de succión es tipo sinusoidal cuya frecuencia coincide con el de las ráfagas de movimientos. Este patrón sinusoidal puede confundirse con los patrones

sinusoidales presentes en casos de anemia fetal severa o en presencia de acidemia fetal.

Estado 2F (sueño activo). La duración promedio de estos periodos es de 34 ± 6 minutos con una variación de 10 a 75 min. En el estado 2F se observan movimientos simples de la cabeza, miembros y tronco, así como combinaciones de ellos (movimientos generales). Los movimientos corporales y las combinaciones de movimientos simples duran más de 10 segundos y coinciden con las aceleraciones de la frecuencia cardiaca. La duración de los movimientos se correlaciona con la duración de la aceleración de la frecuencia cardiaca ($r=0.75$ para movimientos simples y 0.9 para movimientos complicados) y la amplitud de esta última con el tipo de movimiento (bucal incrementa 9 ± 2 lpm sobre la línea basal, cabeza 15 ± 4 , brazos 16 ± 3 , tronco 18 ± 6 , succión 10 ± 20 y movimientos complicados 22 ± 8 lpm). El hipo es otro movimiento presente en los estados 1F y 2F y son percibidos por la madre como saltos repetitivos con frecuencia aproximada de 15 por minuto. El hipo se presenta de 1 a 2 % del tiempo y está acompañado por un incremento de la línea basal de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 5 latidos. En el estado 2F los movimientos regulares de boca y mentón se presentan esporádicamente, pero son muy comunes la apertura de la boca, la protrusión de la lengua y el bostezo.

Prenatal RR fluctuations dynamics: detecting fetal short-range fractal correlations

M. R. Ortiz^{1,2*}, S. D. Aguilar¹, J. Alvarez-Ramirez³, A. Martínez¹, C. Vargas-García⁵, R. González-Camarena⁴ and J. C. Echeverría¹

¹Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana-Izt., Mexico City, Mexico

²PhD Program in Biological Science, Biological and Health Science Division, Universidad Autónoma Metropolitana-Izt., Mexico City, Mexico

³Process and Hydraulic Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana-Izt., Mexico City, Mexico

⁴Health Science Department, Universidad Autónoma Metropolitana-Izt., Mexico City, Mexico

⁵Maternal and Childhood Research Center (CIMIGen), Mexico City, Mexico

Objective Several studies have suggested that the analysis of heart rate variability (HRV) during gestation provides indications of the development or maturation of fetal cardiovascular regulatory mechanisms. In this study, we evaluate the existence of short-range fractal-like correlations in fetal RR fluctuations data from the second half of human gestation.

Methods Fifty-six short-term abdominal ECG recordings were obtained from low-middle-risk pregnant women. Gestational age varied from estimated 21 weeks to term. For comparison, RR-interval data of 51 healthy adults were also analysed.

Results Principal findings along the gestational period explored were the existence of fractal RR dynamics in prenatal fetal data as revealed by the short-range scaling exponent α_1 . No significant differences of α_1 ($p = 0.4770$) were found between fetal (median 1.2879) and adult data (median 1.3214), either between the fetal cases before or after 24 weeks ($p = 0.6116$) despite observing more variation at early stages. However, fetal RR data did involve lower magnitude in comparison with adults as we found significant differences in pNN20 and SDNN values.

Conclusion The fetal short-range fractal behaviour of RR data could then be linked to the functional development of the parasympathetic activity, which appears to become manifested before 21 weeks of gestation. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS: fetal heart rate variability; detrended fluctuation analysis; autonomic activity; fractal analysis

INTRODUCTION

As well as changing with an impaired left ventricular function (Huikuri *et al.*, 2000), the heartbeat dynamics vary with age in healthy subjects indicating a reduced ability for adapting to physiological demands in older subjects (Pikkujamsa *et al.*, 1999). Typically, such dynamics are examined via RR-interval fluctuations or heart rate variability (HRV) data. These fluctuations are highly irregular as the heart period changes in response to environmental factors, such as posture or physical activity, and also during controlled manoeuvres that are used to minimise the effects of these conditions.

Thus, for analysing HRV data, new methods from statistical physics were recently developed (Peng *et al.*, 1995; 2000). These methods have provided prognostic value and useful clinical information (Pikkujamsa *et al.*, 1999) as RR fluctuations in healthy subjects involve fractal temporal structures characterised by long-range power-law correlation over different time scales (Peng *et al.*, 1995; Goldberger, 1996).

Fractal objects involve pieces that when enlarged are similar (or statistically similar) to larger pieces or the whole object. Hence, these objects display self-similar structures over an extended, yet finite, scale range. Typical examples in nature include coastlines or a fern frond, but also the anatomies of the arterial and venous trees as well as the tracheobronchial tree and the His-Purkinje network (Goldberger, 1996).

The temporal structure of HRV data involve irregular fluctuations on multiple time scales, analogous to the fractal objects that have a rough structure on different length scales (Goldberger, 1996). As these fractal-like correlations break down under adverse physiological circumstances (Goldberger, 1996; Pikkujamsa *et al.*, 1999; Peng *et al.*, 2000; Goldberger *et al.*, 2002), they have been linked to a central organising principle of physiological function, which prevents the cardiovascular system becoming less adaptable either by totally uncorrelated or highly predictable deleterious behaviours (Goldberger, 1996).

Although there is no clear proof in the human fetus as to whether the short- or long-term assessment of HRV can be directly related to the development or maturation of fetal cardiovascular regulatory mechanisms (Hirsch *et al.*, 1995; Leeuwen *et al.*, 2003), several studies have

*Correspondence to: M. R. Ortiz, Electrical Engineering Department, Mexico City. E-mail: mrop@xanum.uam.mx

suggested that the analysis of these data during gestation does provide indications of such development (Cerutti *et al.*, 1986; Karin *et al.*, 1993; Leeuwen *et al.*, 2003; Signorini *et al.*, 2003; Echeverria *et al.*, 2004b).

In this study, we evaluate the existence of short-range fractal-like correlations in fetal RR fluctuations data on the second half of human gestation, which extends previous results showing fractal correlation properties in children data (Pikkujamsa *et al.*, 1999). Interestingly, these properties are comparable to those manifested by adults despite children having lower overall RR variability (Pikkujamsa *et al.*, 1999).

METHODS

Subjects

Forty-two volunteer pregnant women belonging to a low-middle-risk population were recruited and 56 abdominal ECG recordings were successfully obtained from 31 of them at a fetal-maternal clinic of Mexico City (CIMIGen). The protocol was approved according to the standards of this institution. All volunteers gave their informed consent to participate. None of the pregnancies was complicated by factors known to influence fetal growth. Women in this study aged 16 to 39 years (mean 25) were apparently healthy as indicated by normal findings on clinical examination. Gestational age varied from 21 weeks to term according to the distribution of cases presented in Table 1 and was estimated by date of last menstrual period and ultrasound image scanning.

Data analysed

Abdominal 5 min ECG recordings (Nihon Kohden bio-electrical amplifier AB-621G) were performed during morning hours (8:30–10:00 A.M.). Subjects were laid in semi-recumbent position (or lateral decubitus in

the case of those experiencing breathing difficulties). Data were sampled at 500 Hz and analysed off-line as follows. After eliminating maternal beats by using cross-correlation and template subtraction, the fetal RR-intervals were measured automatically and artefacts or missing beats were carefully edited manually.

HRV data from 51 adults were gathered from the normal sinus rhythm RR-interval database of the public PhysioBank (Goldberger *et al.*, 2000). These data are derived from ECG recordings digitised at 128 Hz of 31 men aged 28 to 76 (mean 58.7), and 20 women aged 58 to 73 (mean 64.8). Subjects were healthy apparently based on their history, physical examination and 12-lead ECG (Bigger *et al.*, 1995).

Detrended fluctuation analysis and pNN20

To quantify fractal-like correlations, we used detrended fluctuation analysis (DFA) whose applicability relies on the possibility of detecting changes during free-running or ambulatory conditions. This becomes a crucial advantage to study non-stationary and raw series as those obtained in prenatal recordings (Echeverria *et al.*, 2004a).

Briefly, in DFA (Peng *et al.*, 1995), after applying an integration to the original time series, these are divided into subsets of independent and locally detrended segments of the same size or time scale, n , by a least-squared line fit (though higher order polynomials could also be used (Bunde *et al.*, 2000)). Then, the average root-mean-square fluctuation $F_m(n)$ is calculated for all window sizes (time scales). The scaling or fractal exponent α of these fluctuations as a function of n is usually estimated by the slope of a double-log plot covering the short- or long-term ranges ($F_m(n) \sim n^\alpha$). While a resulting α close to 0.5 indicates uncorrelated behaviour (white noise) and the absence of fractal-like correlations, a value near 1 indicates persistent long-range correlations or even fractality (Peng *et al.*, 1995; Yamamoto and Hughson, 1994; Higuchi, 1990).

According to previous reports (Pikkujamsa *et al.*, 1999), we selected the range of 4 to 11 beats to estimate the short-range scaling exponent α_1 (Pikkujamsa *et al.*, 1999). We have showed elsewhere the possibility of obtaining representative α_1 exponents despite analysing short-term segments of 700 beats (corresponding to the approximately 5 min of fetal RR data analysed here) (Echeverria *et al.*, 2006), a situation, which is also supported when considering that the time of the day does not seem to have a major influence on the assessment of fetal HRV (Lange *et al.*, 2005). Yet α_2 , that is, the long-range scaling exponent, was not calculated as no reliable estimations can be obtained from 5 min recordings. Adults' segments of 700 beats were obtained from the RR data sequences at 9:00 A.M. as suggested by previous findings (Echeverria *et al.*, 2006).

Fetal and adult RR data were also analysed with the measurement of HRV pNN20, which is defined as the percentage of absolute differences in normal sinus RR-intervals exceeding 20 ms (Mietus *et al.*, 2002). A threshold of 50 ms is typically employed to obtain

Table 1—Number of cases studied according to gestational age

Weeks of gestation	Number of series
21	4
22	6
23	6
26	7
28	2
29	2
30	2
33	6
34	6
35	2
36	2
37	3
38	4
39	2
40	2
Total	56

pNN50, but recent results indicate that an enhanced discrimination between normal and pathological conditions is achieved instead by using thresholds as low as 20 ms (Mietus *et al.*, 2002).[†] The standard deviation of the RR data (i.e. SDNN) was calculated as well.

Statistics

Having considered our results as not normally distributed, probability values for α_1 , pNN20 and SDNN

[†] By using the adult data sampling rate of 128 Hz, it is not possible to find an integer number of samples corresponding exactly to 20 ms. Thus, a threshold of approximately 23 ms was actually selected to assess the percentage of exceeding absolute RR differences for both adult and fetal data. Yet some fetal series did not even show absolute differences reaching that threshold, so the nearest value to 23 was employed instead for such particular cases.

differences between groups were calculated using rank-sum Wilcoxon test. Comparisons were performed as follows: (1) All 56 fetal cases (see Table 1) *versus* 51 adults (please recall that children show fractal correlation properties in heartbeat dynamics comparable to those manifested by adults (Pikkujamsa *et al.*, 1999)), (2) 16 fetal cases between 20 and 24 weeks *versus* the remaining 40 cases after 24 weeks of gestation (this comparison was suggested by our previous study (Echeverria *et al.*, 2004b), which indicates that long-term fractality begin to arise around 24 weeks of gestation). Significance was considered at $p < 0.05$.

RESULTS

Figure 1 illustrates typical α_1 , pNN20 and SDNN results for fetal and adult RR data. Note the higher mean

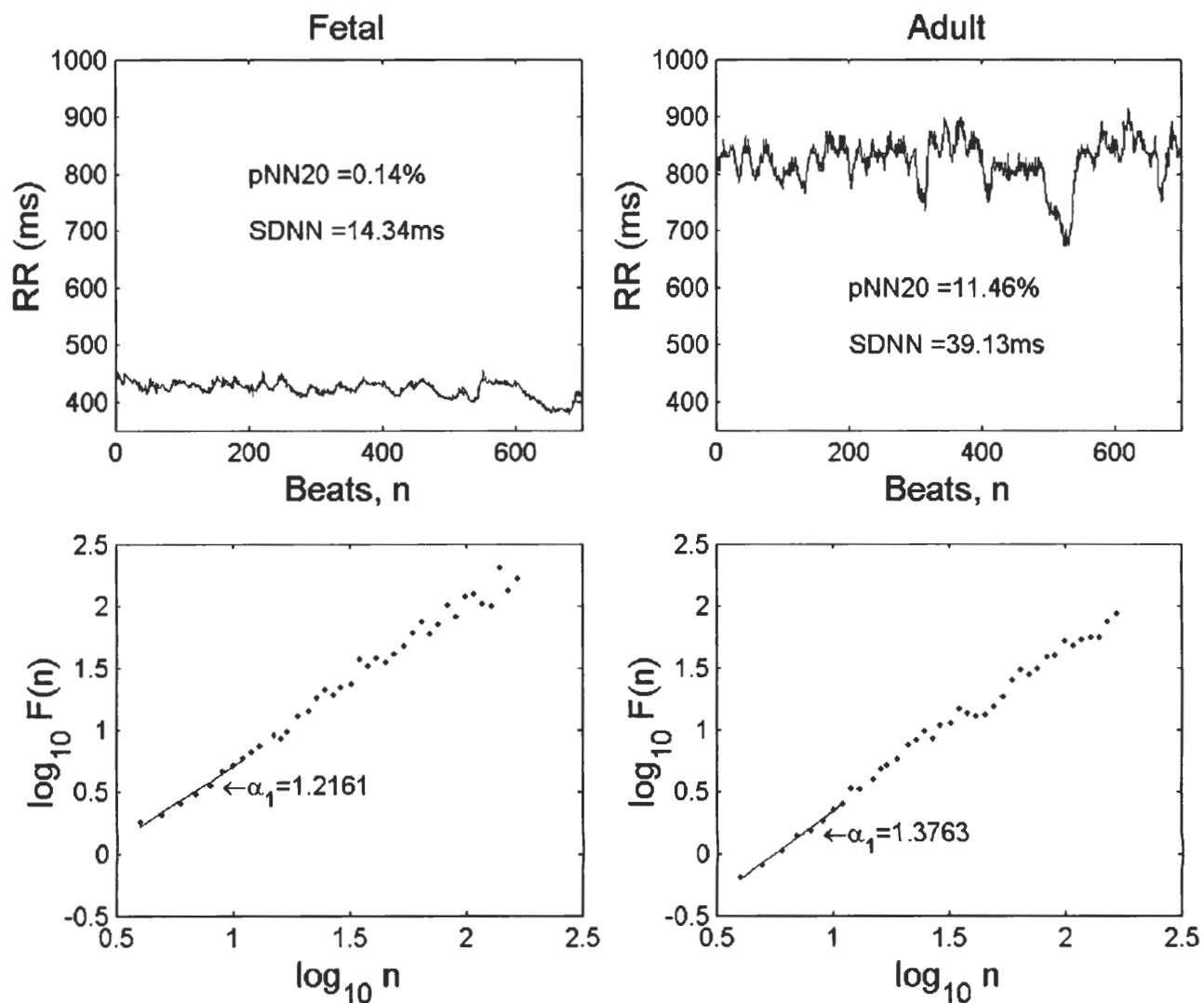


Figure 1—Top panel shows typical fetal and adult RR fluctuations, as well as conventional heart rate variability results using the standard measurements pNN20 (the percentage of absolute differences in normal sinus RR-intervals exceeding 20 ms) and SDNN (the standard deviation of RR-intervals). Bottom panel includes corresponding behaviour of the average root-mean-square fluctuation $F(n)$ along different time scales n , or number of beats, from where the scaling exponent α_1 is derived by the slope of the double-log plot covering the range 4–11 beats (indicated with arrow)

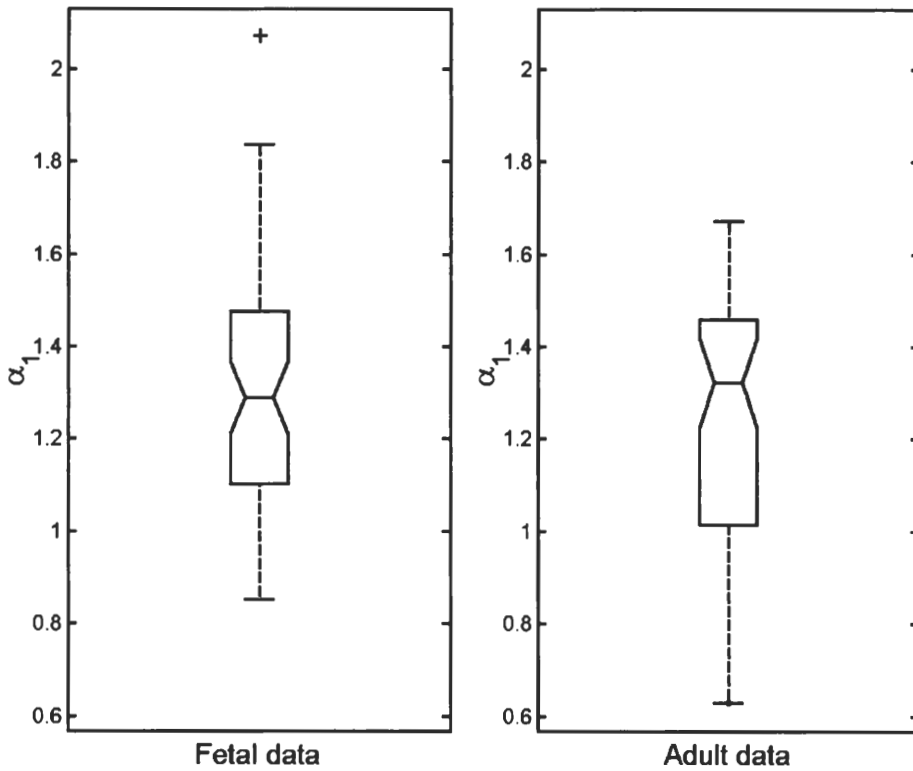


Figure 2—Notched box plots of the scaling exponents α_1 values obtained from fetal and adult RR data (56 and 51 cases, respectively)

heart rate of fetal data, lower overall variability (i.e. fetal pNN20 and SDNN lower than adults' results), but similar α_1 values.

To interpret α_1 results, it is convenient to describe that in addition to a fractal behaviour, values of this exponent near or above 1 seem to be produced by the typical oscillations associated with respiration that dominate the short-range dynamics as suggested by (Peng *et al.*, 1995; Pikkujamsa *et al.*, 1999).

Figure 2 includes notched box plots to show the α_1 derived from fetal and adult RR data. To complement these results, Figure 3 shows the distribution of all fetal α_1 values according to the corresponding gestational age.

Table 2 summarises Wilcoxon test results. No significant differences of α_1 were found between fetal and adult data, neither between the fetal cases before or after 24 weeks of gestation ($p = 0.6116$). Yet fetal RR data in comparison with adults did show significant differences in pNN20 and SDNN values. α_1 values seem to involve more variation for fetal cases between 20 and 24 weeks (Figure 3), but the slope ($m = -0.0072$) of the least-square best fit between these exponents and

gestational age was not significantly different from zero ($p \leq 0.01$).

DISCUSSION

The principal finding of this study is the existence of short-range RR fractal dynamics in prenatal fetal data from 21 weeks to term of low-middle-risk human gestation as revealed by values of the short-range scaling exponent α_1 . This complements previous results that also showed fractal dynamics in children similar to that of healthy adults (Pikkujamsa *et al.*, 1999). Previous studies (Yum *et al.*, 2001) have also used α_1 to evaluate differences in fetal data after 31 weeks of gestation from normal and growth-restricted cases. Authors found significant differences in α_2 and approximate entropy between groups, but this result was not the case for α_1 . These data were apparently obtained with an ultrasound transducer and therefore do not provide information regarding beat-to-beat fractal dynamics as presented here.

α_1 measures the scale invariant behaviour, but can also be viewed as an indicator of the irregularity of

Table 2—Wilcoxon rank-sum test results of α_1 , pNN20 and SDNN for fetal and adult RR data

	Fetal ($N = 56$)	Adult ($N = 51$)	p -value
α_1	1.2879 (1.1022, 1.4758)	1.3214 (1.0209, 1.4634)	0.4770
pNN20 %	0.54 (0.14, 1.06)	24.21 (13.75, 40.90)	$< 10^{-16a}$
SDNN ms	15.29 (11.20, 18.72)	44.44 (33.64, 58.05)	$< 10^{-16a}$

Values expressed as median (lower quartile, upper quartile).

^a Significant differences at $p < 0.05$.

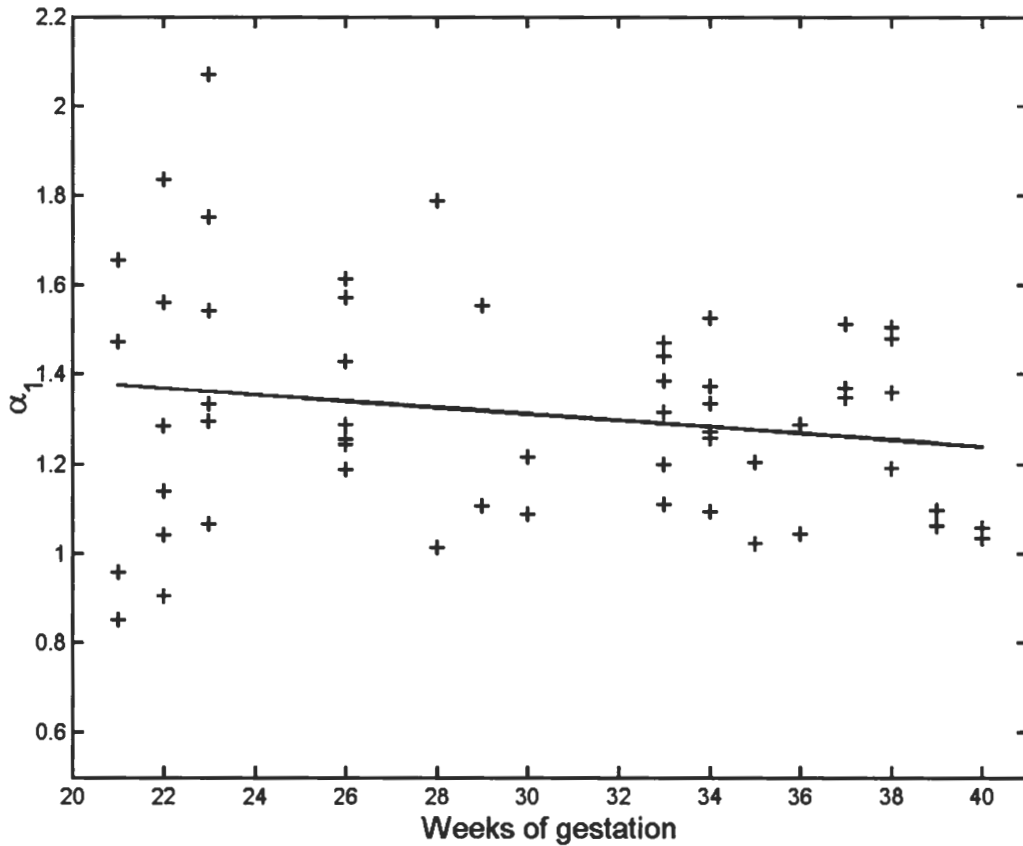


Figure 3—Scaling exponent α_1 values obtained from fetal RR data (56 cases) plotted according to gestational age (least-square best fit is also shown)

HRV data. Theoretically, this scaling exponent may vary from 0.5 (uncorrelated fluctuations) to 1.5 (smoother fluctuations). Fractal data yield scaling exponents close to 1, so HRV data show a compromise, or trade-off, between complete unpredictability (very rough deleterious behaviour) and much smoother but also pernicious fluctuations (Peng *et al.*, 1995). For further details see descriptions that can be found elsewhere (Goldberger, 1996).

In any case, the understanding of the physiological background of the fractal organisation in heartbeat data from fetus to adults is still incomplete. Some studies have proposed endocrinal, hemodynamic, central, autonomic and even the intrinsic properties of the cardiac tissue as underlying factors involved in such dynamics (Yamamoto and Hughson, 1994; Yamamoto *et al.*, 1995; Bigger *et al.*, 1996; Taylor *et al.*, 1998; Kucera *et al.*, 2000; Conci *et al.*, 2001; Togo and Yamamoto, 2000; Echeverria *et al.*, 2004b). Other studies suggest that a highly adaptive cardiovascular regulatory system becomes manifested when a short-range fractal organisation is detected, implying stable dynamics presumably related to a normal sympatho-vagal excitation (Goldberger, 1996; Peng *et al.*, 2000; Goldberger *et al.*, 2002; Mahon *et al.*, 2002).

Following such interpretations, our results indicate that a reliable RR dynamics seems to be detected in human fetuses as early as 21 weeks of gestation. To

provide further support to this consideration, previous studies concerning fetal development may also be described. For instance, the potential participation of maturing autonomic mechanism in the generation of fetal RR fluctuations has long been recognised (Martin, 1982; Cerutti *et al.*, 1986). In addition, some authors have reported that a parasympathetic cardiomodulator activity increases significantly as gestation progresses and, although small, it is already detectable at 15 weeks of human gestation (Schifferli and Caldeyro-Barcia, 1973). This conclusion is also supported by others (Papp, 1988), suggesting that the stage for detecting the initial effects of parasympathetic tone is between 15 and 17 weeks of gestation. By contrast, these authors also reported that the sympathetic modulation activity is manifested only later than 23 to 28 weeks (Papp, 1988). Hence, all of these results indicate that the fetal short-range fractal organisation that we have found here could mainly be related to the functional development and integration of the parasympathetic moderator, supporting its crucial role in the short-range fractal nature of RR dynamics. This role has been previously suggested by other studies as well. Significant differences in heart rate fluctuations have been found when the heart is denervated by transplantation (Bigger *et al.*, 1996). Additionally, through a vagal blockade the irregularity or fractal behaviour of the short-term heart rate fluctuations seems to decrease (Yamamoto *et al.*, 1995).

Moreover, despite other findings that indicate a moderate role for the rennin-angiotensin-aldosterone system in short-term recordings, it appears that the parasympathetic modulation even dominates the generation of the non-harmonic very low frequency component of heart rate fluctuations (Taylor *et al.*, 1998). Furthermore, by using β -adrenergic blockade the basic fractal properties of the heart rate fluctuations remain unchanged, which suggest that the sympathetic activity is not crucially involved in this type of dynamics (Yamamoto and Hughson, 1994).

Results presented here indicate that fetuses in the last term of gestation show a mature fractal RR-interval dynamics comparable to that manifested by healthy adults and presumably by children as well (Pikkujamsa *et al.*, 1999) because no significant differences of α_1 were found between fetal and adult data. Yet fetal RR fluctuations do involve lower magnitude in comparison with adults as we found significant differences in the pNN20 and SDNN values. This result appears in accordance with previous findings indicating that children have lower overall HRV despite showing short-range fractal correlation properties comparable to those of healthy adults (Pikkujamsa *et al.*, 1999). Interestingly, this occurs notwithstanding that autonomic maturation in children appears to continue in postnatal age, as suggested by the increase of magnitude in the high frequency variability of short-term data (Ravenswaaij-Arts *et al.*, 1994; Chatow *et al.*, 1995). Differences between magnitude but not in structure or order have also been found when comparing normal neonatal and RR data from newborn infants during episodes of severe cardiorespiratory failure (Aghili *et al.*, 1995).

Other findings that we have recently reported (Echeverria *et al.*, 2004b) are also relevant to be considered. Contrary to the short-range, the fetal heartbeat scaling exponent in long-range α_2 does show significant changes during the last term of human gestation. In particular, around 24 weeks of gestation fractal-like correlations begin to rise, and thereafter such dynamics, showing some additional developments, seem to be preserved. This indicates a potential role played by central pathways in the manifestation of long-range fractal behaviour (Echeverria *et al.*, 2004b), presumably because of activities in the thalamo-cortical, reticular activating, or limbic systems (Togo and Yamamoto, 2000). Consequently, it seems that α_1 and α_2 indexes are regulated in separate ways, so both become potential sources of information concerning the fetal neural maturation, either autonomic by means of α_1 as discussed earlier, or central by using α_2 as presented in Echeverria *et al.* (2004b).

Notwithstanding that a significant association was not found between α_1 and gestational age, the fetal cases before 24 weeks appear to show more variation, which is a situation that will be adequate to explore in further detail because such variation could carry information concerning the nature and evolution of heartbeat dynamics.

LIMITATIONS

In principle, the scaling exponent α differs from conventional measures of HRV data as it reveals the RR fluctuation's correlation structure (or distribution of spectral characteristics) at some scales rather than the magnitude of fluctuations at different frequency bands (Huikuri *et al.*, 2000). But recent results have pointed to the existence of direct links between the short-range results of DFA and measurements derived from spectral analysis (Heneghan and McDarby, 2000; Willson and Francis, 2003), in particular with indexes related to parasympathetic activity (Platisa and Gal, 2006). The advantage of DFA seems to rely, therefore, on the possibility of analysing data obtained during free-running conditions without having to employ manoeuvres for avoiding the irregularities introduced by corporal and breathing movements. Since both types of movements are recognised as episodic events that are common during the fetal life (James, 1997), methods to cope with non-stationary conditions of prenatal fetal RR data are clearly convenient to be adopted. However, a detailed analysis of the scaling behaviour of fetal RR data should also be explored, as some studies indicate that HRV data cannot be completely characterised by unique short or long-range exponents (Echeverria *et al.*, 2003).

Moreover, according to our interpretation, relating the fetal short-range fractal behaviour to the functional development of the parasympathetic activity, it would be certainly convenient to collect fetal RR data at earlier stages of gestation (around 15 weeks). Yet, owing to a low signal to noise ratio (Pieri *et al.*, 2001) in these stages, it is unlikely to do so systematically by means of the recorder that we have used. Alternatively, low noise abdominal ECG recorders (Pieri *et al.*, 2001), or fetal magnetocardiograms could be employed with this aim because data from stages earlier than 20 weeks of gestation have been reported to be obtained with such technique (Lange *et al.*, 2005).

Finally, despite using a technique suitable for free-running conditions, in this contribution the resulting α_1 exponents were not explored according to fetal behaviour states as any transition among them occurring during collection of data could change the intrinsic heartbeat dynamics. In particular, α_1 was not studied concerning the lack or presence of fetal respiratory and limb or body movements manifested during recording time as confirmed by ultrasound imaging. Since some authors (Peng *et al.*, 1995) have suggested that α_1 values above 1 should result from the dominating oscillations of respiration found in short-term RR data, it is also convenient to assess this scaling exponent as an indicator regarding the development of fetal respiratory sinus arrhythmia during gestation. This condition is to be addressed in the ongoing research.

CONCLUSION

Our results suggest that fetal fractal behaviour is manifested and similar to that of adults after 21 weeks of

gestation. Such behaviour seems related to parasympathetic functional modulation that is present even at early stages (15–17 weeks of gestation) (Schifferli and Caldeyro-Barcia, 1973; Papp, 1988).

ACKNOWLEDGEMENTS

The support of volunteer mothers and staff of CIMIGen is gratefully acknowledged.

REFERENCES

Aghili AA, Rizwan-uddin, Griffin MP, Moorman JR. 1995. Scaling and ordering of neonatal heart rate variability. *Phys Rev Lett* **74**: 1254–1257.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. 1995. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* **91**: 1936–1943.

Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzki LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. 1996. Power law behaviour of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* **93**: 2142–2151.

Bunde A, Havlin S, Kantelhardt JW, Penzel T, Peter JH, Voigt K. 2000. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Phys Rev Lett* **85**: 3736–3739.

Cerutti S, Baselli G, Civardi S, et al. 1986. Variability analysis of fetal heart rate signals as obtained from abdominal electrocardiographic recordings. *J Perinat Med* **14**: 445–452.

Chatow U, Davidson S, Reichman BL, Akselrod S. 1995. Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations. *Pediatr Res* **37**: 294–302.

Conci F, Rienzo MD, Castiglioni P. 2001. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**: 621–631.

Echeverria JC, Aguilar SD, Ortiz MR, Alvarez-Ramirez J, Gonzalez-Camarena R. 2006. Comparison of RR-interval scaling exponents derived from long and short segments at different wake periods. *Physiol Meas* **27**: N19–N25.

Echeverria JC, Hayes-Gill BR, Crowe JA, Woolfson MS, Croaker GDH. 2004a. Detrended fluctuation analysis: a suitable method for studying fetal heart rate variability? *Physiol Meas* **25**: 763–774.

Echeverria JC, Woolfson MS, Crowe JA, et al. 2004b. Does fractality in heart rate variability indicate the development of fetal neural processes? *Phys Lett A* **331**: 225–230.

Echeverria JC, Woolfson MS, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Croaker GDH, Vyas H. 2003. Interpretation of heart rate variability via detrended fluctuation analysis and $\alpha\beta$ filter. *Chaos* **13**: 467–475.

Goldberger AL. 1996. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* **347**: 1312–1314.

Goldberger AL, Peng C-K, Lipsitz LA. 2002. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* **23**: 23–26.

Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, et al. 2000. Physiobank, physiotoolkit and physionet. *Circulation* **101**: e215–e220.

Heneghan C, McDarby G. 2000. Establishing the relation between detrended fluctuation analysis and power spectral density analysis of stochastic processes. *Phys Rev E* **62**: 6103–6110.

Higuchi T. 1990. Relationship between the fractal dimension and the power law index for a time series: a numerical investigation. *Physica D* **46**: 254–264.

Hirsch M, Karin J, Akselrod S. 1995. Heart rate variability in the fetus. In *Heart Rate Variability*, Malik M, Camm AJ (eds). Futura Publishing Company: New York; 517–531.

Huikuri HV, Makikallio TH, Peng C-K, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. 2000. Fractal correlation properties of R-R interval

dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* **101**: 47–53.

James D. 1997. Fetal behaviour. *Curr Obstet Gynaecol* **7**: 30–35.

Karin J, Hirsch M, Akselrod S. 1993. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res* **34**: 134–138.

Kucera JP, Heuschkel MO, Renaud P, Rohr S. 2000. Power-law behavior of beat-rate variability in monolayers cultures of neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* **86**: 1140–1145.

Lange S, Leeuwen PV, Geue D, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2005. Influence of gestational age, heart rate, gender and time of the day on fetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* **43**: 481–486.

Leeuwen PV, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn* **23**: 909–916.

Mahon NG, Hedman AE, Padula M, et al. 2002. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* **4**: 151–158.

Martin CB. 1982. Physiology and clinical use of fetal heart rate variability. *Clin Perinatol* **9**: 339–352.

Mietus JE, Peng C-K, Henry I, Goldsmith RL, Goldberger AL. 2002. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart* **88**: 378–380.

Papp JG. 1988. Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res Cardiol* **83**: 2–9.

Peng C-K, Hausdorff JM, Goldberger AL. 2000. Fractal mechanisms in neural control: human heartbeat and gait dynamics in health and disease. In *Self-organized Biological Dynamics and Nonlinear Control*, Walleczek J (ed.). Cambridge University Press: Cambridge; 66–96.

Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. 1995. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* **5**: 82–87.

Pieri JF, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Spencer CJ, Bhogal K, James DK. 2001. Compact long-term recorder for the transabdominal foetal and maternal electrocardiogram. *Med Biol Eng Comput* **39**: 118–125.

Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, et al. 1999. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* **100**: 393–399.

Platisa MM, Gal V. 2006. Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. *Physiol Meas* **27**: 145–154.

Ravenswaaij-Arts CV, Hopman J, Kolle L, Geijn HV. 1994. Spectral analysis of heart rate variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta Paediatr* **83**: 473–480.

Schifferli PY, Caldeyro-Barcia R. 1973. Effects of atropine and beta-adrenergic drugs on the heart rate of the human fetus. In *Fetal Pharmacology*, Boréus L (ed.). Raven Press: New York; 259–279.

Signorini MG, Magenes G, Cerutti S, Arduini D. 2003. Linear and nonlinear parameters for the analysis of fetal heart rate signal from cardiocotographic recordings. *IEEE Trans Biomed Eng* **50**: 365–374.

Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. 1998. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* **98**: 547–555.

Togo F, Yamamoto Y. 2000. Decreased fractal component of human heart rate variability during non-rem sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**: H17–H21.

Willson K, Francis DP. 2003. A direct analytical demonstration of the essential equivalence of detrended fluctuation analysis and spectral analysis of RR interval variability. *Physiol Meas* **24**: N1–N7.

Yamamoto Y, Hughson RL. 1994. On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and β -adrenergic blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **266**: R40–R49.

Yamamoto Y, Nakamura Y, Sato H, Yamamoto M, Kato K, Hughson RL. 1995. On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of vagal blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **269**: R830–R837.

Yum MK, Park EY, Kim CR, Hwang JH. 2001. Alterations in irregular and fractal heart rate behavior in growth restricted fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **94**: 51–58.