



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ANÁLISIS DE LA DINÁMICA EN EL CORTO PLAZO  
DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA  
EN MUJERES DURANTE EL TRABAJO DE PARTO**

Tesis que presenta  
**Ing. José Javier Reyes Lagos**  
Para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica)**

ASESORES: Dr. Miguel Ángel Peña Castillo  
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Jurado calificador:

Presidente:	Dra. Claudia Lerma González	INCICH
Secretario:	Dr. Miguel Ángel Peña Castillo	UAM-I
Vocal:	Dr. Carlos Vargas García	CIMIGen

México, D.F. a 19 de abril de 2013.

**A mi mamá: Luz Mireya Reyes Lagos,  
por su apoyo incondicional a lo largo de  
mis estudios.**

**José Javier Reyes Lagos**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar, a mi mamá ya que nunca ha dejado de creer en mí y ser mi fortaleza para seguir adelante, puesto que ella es el mejor ejemplo de superación que he tenido en la vida. De igual manera, agradezco a mis tías: Rosy Vázquez, Consuelo Figueroa, Marisa Reyes, Silvia Torres y Arcelia Reyes, por todo el apoyo, buenos consejos y preocupaciones que han tenido para mí, y que sin lugar a dudas, me han hecho crecer como persona.

Agradezco a mis mejores amigos: Lizeth Ávila, Alberto Gallo, Uziel Vázquez, Eric Castillo, Giovani Hernández, Irvin Evany, Lorenzo González, Laura Edith García, por todo su apoyo y comprensión que me han brindado, por estar presentes y al pendiente de mí, así como por la buena convivencia y grandes momentos que hemos vivido.

Le doy las gracias especialmente a mis asesores Juan Carlos Echeverría y Miguel Ángel Peña por todo el apoyo y facilidades que me otorgaron desde el inicio de la maestría, así como por la buena disposición y el interés que siempre han mostrado en que logre mis metas, les agradezco nuevamente por haberme guiado en esta etapa de mis estudios.

Agradezco a todas las madres voluntarias del CIMIGen por haber participado en el presente estudio y a las licenciadas en enfermería obstétrica del CIMIGen por su tan buena disposición y su entrega total con las mamás mexicanas. Especialmente agradezco a Nade Aguilar y Yadira Villanueva por haber colaborado conmigo para la adquisición de registros, y así poder incrementar el número de mamás registradas. De igual manera, agradezco a la profesora Tere García por siempre apoyarme y guiarme en todas las actividades académicas en las cuales he participado y su buena voluntad.

Finalmente, agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca de estudios de posgrado que me fue otorgada (CVU 381983).

# ÍNDICE

- i. DEDICATORIA
- ii. AGRADECIMIENTOS
- iii. ÍNDICE
- iv. RESUMEN

## Capítulo I: INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes.....	9
1.2. Planteamiento del problema.....	13
1.3. Hipótesis y objetivos.....	14
1.4. Justificación.....	15

## Capítulo II: MARCO TEÓRICO

2.1. El trabajo de parto.....	17
2.1.1. Factores que desencadenan el trabajo de parto.....	23
2.1.1.1. Aumento de la producción de uterotoninas.....	23
2.1.1.2. Disminución de los factores de relajación uterina.....	25
2.1.1.3. La participación del feto como iniciador del trabajo de parto.....	26
2.2. El trabajo de parto y la oxitocina.....	27
2.3. El proceso inflamatorio durante el trabajo de parto.....	28
2.4. La vía colinérgica antiinflamatoria.....	32
2.4.1. El reflejo antiinflamatorio.....	34
2.5. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).....	37
2.5.1. Métodos para evaluar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	39
2.5.2. Estudios de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca durante el embarazo.....	41
2.5.3. Fractalidad en las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.....	41
2.5.4. Método de Análisis de Fluctuaciones Sin Tendencia (DFA).....	42
2.5.4.1. Exponentes de escalamiento de magnitud y signo.....	46

## Capítulo III: METODOLOGÍA

3.1. Población de estudio y criterios de inclusión/exclusión.....	51
---	----

3.2. Protocolo de registro.....	52
3.3. Selección de segmentos de ECG.....	53
3.4. Procesamiento y filtrado de las señales.....	56
3.5. Análisis estadístico.....	60
3.5. Construcción de clasificadores y curvas ROC.....	61
3.6. Análisis de señales simuladas.....	62

**Capítulo IV: RESULTADOS.**

4.1. Características de la población de estudio.....	65
4.2. Resultados del análisis de las FFC.....	67
4.2.1. Casos longitudinales.....	70
4.3. Implementación de clasificadores y curvas ROC. ....	72
4.4. Tablas de resultados del análisis de señales simuladas.....	74

**Capítulo V: DISCUSIÓN.....76**

**CONCLUSIONES.....82**

**BIBLIOGRAFÍA**

**ANEXOS**

**Anexo I: Publicaciones vinculadas.**

**Anexo II: Carta informativa.**

**Anexo III: Carta de consentimiento informado.**

**Anexo IV: Especificaciones técnicas del sistema de adquisición MONICA AN24.**

**Anexo V: Tablas completas.**

## RESUMEN

La naturaleza exacta y las bases fisiológicas de los cambios en el sistema de control cardiovascular durante el embarazo y el trabajo de parto no están completamente entendidas, pero se puede suponer que una adaptación cardiovascular adecuada es importante para asegurar que el desarrollo del embarazo no se encuentre comprometido en alguna de sus etapas. Se asume que el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) juega un papel fundamental en la adaptación del sistema cardiovascular y es el principal sistema involucrado en el control cardiovascular en el corto plazo (Peña M.A., 2012; Fu Q., 2009; Parati G., 2006; Weissgerber y Wolfe, 2006).

Con objeto de explorar la dinámica de la regulación autonómica materna durante el trabajo de parto, se estudiaron 30 mujeres jóvenes mexicanas durante el trabajo de parto a término ( $39.6 \pm 1.2$  semanas de gestación por fecha de última menstruación o FUM) con las siguientes características clínicas : edad de  $25 \pm 5$  años; peso de  $64 \pm 13$  kg al inicio del embarazo; talla de  $156 \pm 6$  cm; y con una buena conclusión del embarazo: recién nacidos con un APGAR de 5 minutos de  $8.9 \pm 0.6$  puntos, y peso al nacer de  $3175 \pm 297$  g. El tiempo transcurrido desde el inicio del trabajo de parto hasta el momento del registro electrocardiográfico abdominal fue de  $5.8 \pm 7.1$  horas. La población de estudio se caracterizó por ser residentes en el Distrito Federal y Área Metropolitana y no presentar complicaciones durante el embarazo (embarazos de bajo riesgo). Todas estas pacientes fueron atendidas en el Centro de Investigación Materno Infantil del grupo de estudios al nacimiento (CIMIGen) ubicado en la Delegación Iztapalapa en la Ciudad de México.

Una vez obtenido el consentimiento informado, se realizó un electrocardiograma (ECG) abdominal con una duración aproximada de 1 a 3 horas en mujeres en trabajo de parto en posición semi-fowler. Se identificó el trabajo de parto de acuerdo al siguiente criterio clínico: presencia de contracciones uterinas bien establecidas y dilatación del cérvix. Los datos se clasificaron en dos grupos: un grupo involucró segmentos en donde la actividad uterina estuvo presente (de 3 a 5 contracciones en 10 minutos) (LAB\_CON) y otro grupo en donde hubo ausencia o escasa actividad uterina (LAB\_NCON). Cabe mencionarse que fue administrada oxitocina a todas las mujeres estudiadas para regularizar la actividad uterina, de acuerdo al protocolo seguido en CIMIGen. Por comparación se incluyó como control registros de un tercer grupo previamente estudiado por Peña M.A en el 2011 de mujeres en tercer trimestre de embarazo (TRD) sin ninguna manifestación de haberse encontrado en trabajo de parto.

Los ECG abdominales fueron procesados para la obtención de la señal de fluctuaciones RR o fluctuaciones de frecuencia cardiaca (FFC) correspondientes a los grupos: LAB\_CON, LAB\_NCON y TRD. Posteriormente se calcularon los parámetros tradicionales de frecuencia cardiaca media y el valor RMSSD, así como los exponentes de escalamiento fractal del corto plazo  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$  (de magnitud) y  $\alpha_{1(SIGN)}$  (de signo) por los métodos de análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA por sus siglas en inglés). Dichos exponentes, proporcionan información adicional en ciertas situaciones clínicas y tienen mejor reproducibilidad que la de los índices tradicionales (Huikuri H.V. y Cols., 2009), ofreciendo información acerca de la dinámica autonómica (Ashkenazy Y. y Cols, 2003).

El principal hallazgo del presente estudio fue la identificación de un sutil, pero significativo cambio en la direccionalidad de las FFC materna durante el trabajo de parto, como lo sugirió el parámetro  $\alpha_{1(SIGN)}$ , siendo éste independiente de la actividad uterina. Así, las FFC durante el trabajo de parto mostraron un comportamiento menos anticorrelacionado en comparación con el comportamiento fuertemente anticorrelacionado del grupo en el tercer trimestre de embarazo:  $\alpha_{1(SIGN)}$  ( $0.39 \pm 0.13$  vs.  $0.19 \pm 0.20$ , respectivamente). La causa fisiológica de encontrar un nivel de menor anticorrelación en las FFC parece posible asociarse a un menor antagonismo autonómico en la direccionalidad de las FFC, que posiblemente podría también vincularse, entre otros aspectos, a una respuesta antiinflamatoria como resultado de la inflamación exacerbada durante el trabajo de parto. En estudios recientes se ha ligado precisamente a la respuesta colinérgica antiinflamatoria con cambios en las FFC, siendo éstas un fenómeno importante a considerar para registrar la actividad de dicha respuesta (Huston J.M. y Tracey K.J., 2010).

Los resultados obtenidos sugieren la conveniencia de utilizar los parámetros de escalamiento fractal, particularmente  $\alpha_{1(SIGN)}$ , puesto que fue posible asociar distintos niveles de anticorrelación con respecto al control autonómico en mujeres durante el trabajo de parto. Así mismo, esto se justifica con el hecho de que la descomposición en series de magnitud y tiempo refleja aspectos de la regulación autonómica, como parecen sugerir otros estudios (Ashkenazy Y. y Cols., 2003), y de su probable vinculación con la respuesta antiinflamatoria en concordancia con la revisión bibliográfica efectuada. Por lo que los resultados que se presentan en esta tesis parecen reflejar un escenario antiinflamatorio durante el trabajo de parto que se consigue a través de una respuesta colinérgica y probablemente también sinérgica del SNA.

Así mismo la falta de cambios en  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(MAG)}$  en mujeres embarazadas durante el trabajo de parto, provee evidencia que la dinámica cardiaca no se ve comprometida al final de la gestación. Así, nuestros resultados confirman que durante el trabajo de parto se preserva una influencia no lineal

concomitante, en donde la regulación materna simpática/parasimpática se presenta con menor antagonismo.

Otro hallazgo involucró al parámetro  $\alpha_{1(MAG)}$ , ya que éste mostró cambios con la ausencia y presencia de actividad uterina ( $0.67 \pm 0.12$  vs.  $0.79 \pm 0.12$ , respetivamente). Este resultado sugiere entonces que durante la presencia de contracciones uterinas la dinámica de las FFC se torna más compleja; sin embargo, este resultado debe ser elucidado con mayor profundidad.

Adicionalmente a estos resultados, se implementó el uso de herramientas de reconocimiento de patrones como curvas ROC y clasificadores, para reforzar el comportamiento de los índices descritos con anterioridad en la identificación de cambios de la dinámica autonómica durante el trabajo de parto. En particular se encontró que la combinación de rasgos  $\alpha_{1(SIGN)}$  vs. RMSSD, evaluada mediante el clasificador ID3, fue la que arrojó mejores valores de sensibilidad ( $0.75 \pm 0.09$ ), especificidad ( $0.70 \pm 0.17$ ) y certeza ( $0.72 \pm 0.09$ ) que el resto de las evaluaciones. Lo que podría reforzar que la condición inflamatoria del trabajo de parto y la consecuente respuesta antiinflamatoria colinérgica posiblemente reflejada por el RMSSD (Thayer, J.F, 2009) tuvo consecuencias en la mejora de la clasificación por árbol de decisión (ID3) y una mayor área ROC con ese par de rasgos en particular.

# Capítulo I

## INTRODUCCIÓN

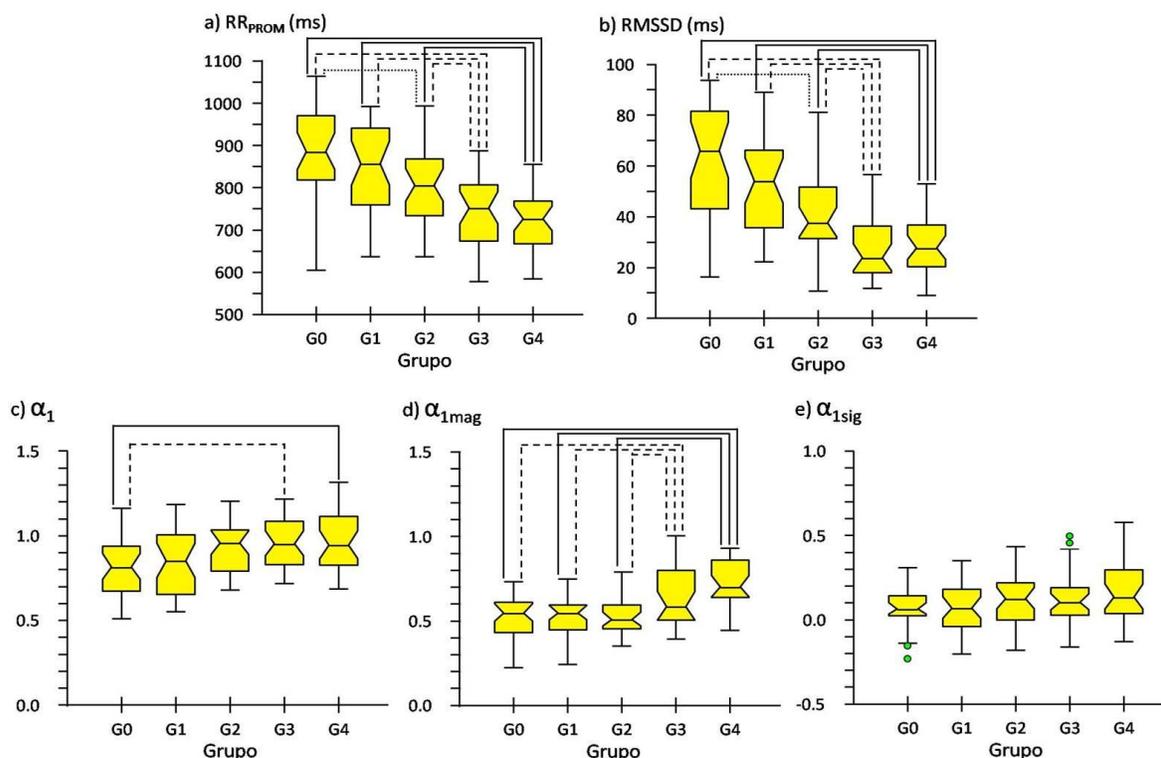
### 1.1. Antecedentes.

El trabajo de parto y la expulsión involucran una importante actividad muscular y representan para la mujer un importante esfuerzo físico y una actividad metabólica importante (Sloane E., 2002; DeCherney y Cols. 2007). Durante la contracción uterina, el cierre de los vasos uterinos provocado por las fibras musculares deriva, aproximadamente, 300 cc de sangre a la vena cava; por otra parte, la elevación que sufre el útero, provocada por la tracción que ejercen los ligamentos redondos, descomprime la vena cava y la sangre que se encontraba en las extremidades inferiores retorna con mayor presión a la vena cava. Estos dos factores ocasionan en la mayoría de los casos un aumento del gasto cardíaco, de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. (Robson S.C. y Cols., 1987; Sherman D.J. y Cols. 2002; Bridges E.J y Cols. 2003; Caldeyro-Barcia R., 1958).

En diferentes estudios se han analizado los cambios en las fluctuaciones de los intervalos del período cardíaco, o fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (FFC), para evaluar la condición autonómica en las mujeres embarazadas antes del trabajo de parto. Esto ha sido estudiado principalmente por medio del espectro de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y por el estudio de la irregularidad de las FFC usando los exponentes de escalamiento fractal (Sherman D.J. y Cols. 2002; Kuo C.D. y Cols. 2000; Ekholm y Erkkola, 1996; Malberg H. y Cols. 2007, Yeh y Cols. 2009, Peña M.A. y Cols. 2011). Así mismo, las investigaciones previas se han centrado principalmente en evaluar la frecuencia cardíaca promedio durante el trabajo de parto con respecto a las contracciones uterinas (Van Veen T.R., 2012). Suzuki et al. al parecer son los únicos que recientemente han analizado las fluctuaciones latido a latido de la frecuencia cardíaca materna en el dominio espectral de acuerdo con la presencia particular de las contracciones uterinas. Ellos encontraron una actividad simpática aumentada durante los periodos con contracciones uterinas regulada por los componentes de baja frecuencia (Suzuki N. y Cols. 2012).

Yeh y Cols. han reportado que las FFC presentan un incremento en el exponente fractal a corto plazo ( $\alpha_1$ ) al final de la gestación comparado con datos obtenidos tres meses después del parto, mostrando además el retorno a los valores previos al embarazo (Yeh y Cols., 2009). Así, los autores asocian el incremento del exponente  $\alpha_1$  con la reducción en la complejidad de las FFC, causada por la compresión aorto-caval que compromete la hemodinámica al final del embarazo.

Pero según lo reportado por Peña M.A. en el 2011, la falta de cambios en los exponentes de escalamiento  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  en mujeres embarazadas de bajo riesgo, proporcionó evidencias de que no hay afectación en la dinámica cardíaca a corto plazo a lo largo de la gestación. Además, se observó un cambio en el parámetro  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ , lo que indicó que la complejidad en los mecanismos involucrados en regular las FFC de las mujeres embarazadas de hecho aumentó durante la segunda mitad del embarazo (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de cajas de los parámetros  $RR_{\text{promedio}}$ ,  $RMSSD$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ ,  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  para los grupos G0, G1, G2, G3, G4. El G0 pertenece al grupo de mujeres no embarazadas, G1 corresponde al primer trimestre, G2 al segundo trimestre, G3 incluye al final del segundo y principio del tercer trimestre y G4 involucra al último trimestre de gestación. Las líneas continuas indican diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo G4, mientras que las líneas entrecortadas con relación al grupo G3 y para el grupo G2 con línea punteada (Imagen extraída de Peña M.A., 2012).

De esta manera, para entender el significado de los hallazgos, en la presente tesis se asumió inicialmente un enfoque inmunológico, al conocerse que durante el embarazo hay una modificación de la inmunidad materna en el útero, en donde las respuestas inmunes proinflamatorias están estrictamente reguladas para evitar el rechazo inmunológico del injerto fetal. Esta circunstancia parece revertirse mediante un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias en la interfaz materno-fetal al iniciar el trabajo de parto (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

Los hallazgos antes mencionados, mostraron la necesidad de explorar los cambios dinámicos de las FFC durante el trabajo de parto, con el objetivo de proporcionar información sobre las adaptaciones regulatorias necesarias para alcanzar las condiciones hemodinámicas exigidas y principalmente aportar información acerca del control autonómico durante el trabajo de parto. Así, se consideró para esta tesis que las adaptaciones autonómicas para cumplir con los requerimientos hemodinámicos del trabajo de parto y el proceso inflamatorio vinculado a éste, serían reflejadas en el comportamiento de las FFC. En este sentido, son relevantes los trabajos de Tracey K.J. y Huston J.M., acerca de los mecanismos básicos involucrados en los procesos inflamatorios, al identificar un mecanismo neuronal que inhibe la activación de las citoquinas proinflamatorias a través del sistema parasimpático. Este mecanismo es llamado la “vía colinérgica antiinflamatoria”, debido a que la acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor parasimpático principal (Tracey K.J., 2002; Huston J.M. y Tracey K.J. 2010).

Con respecto a esta tesis, los primeros hallazgos (Anexo I: publicaciones vinculadas) radicaron en la identificación de un sutil, pero significativo, cambio en la direccionalidad de las FFC materna durante el trabajo de parto independientemente de la actividad uterina, tal como lo sugirió el exponente  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ . Así, las FFC durante el trabajo de parto mostraron un comportamiento menos anticorrelacionado en comparación con el comportamiento fuertemente anticorrelacionado del grupo en tercer trimestre de embarazo (Reyes J.J. y Cols. 2011).

Ésta tesis está organizada de la siguiente manera: En el capítulo I se presenta de manera general al lector una breve introducción con respecto al proceso de investigación que se llevó a cabo y se describen los objetivos e hipótesis, posteriormente se resalta el problema epidemiológico a nivel mundial, así como en México, de la mortalidad materna. Mientras que en el capítulo II se abordan temas para la construcción del marco teórico, en donde primeramente se explica a detalle el proceso fisiológico del trabajo de parto, así como las teorías que existen con respecto a su inicio y el proceso inflamatorio exacerbado que se vincula a éste. A continuación se muestran las diferentes técnicas de análisis de las FFC, pero se hace énfasis en su utilidad para evaluar la condición autonómica, propiamente en mujeres embarazadas. Y al final del capítulo se describen los índices lineales y no lineales extraídos de las FFC, que son sensibles a los cambios autonómicos y que se utilizaron en esta investigación.

En el capítulo III, que está enfocado principalmente a la metodología empleada en esta investigación, se puntualizan elementos importantes tales como: los criterios de inclusión/exclusión de la población de estudio; el protocolo de registro que se siguió en las pacientes; la explicación de la forma en que se seleccionaron los segmentos de ECG abdominales para los grupos de estudio; el

tratamiento de filtrado que se le dio a las señales; así como el análisis estadístico empleado. Adicionalmente, se describe la metodología empleada para la implementación de herramientas de reconocimiento de patrones y curvas ROC, así como de la generación de señales sintéticas para intentar comprender los resultados del estudio.

Los resultados de la investigación se concentran en el capítulo IV y la discusión de dichos resultados en el capítulo V. En estos capítulos se muestran y discuten los hallazgos obtenidos. Primeramente se muestran las características de la población de estudio, y también los resultados del análisis de las FFC en los tres grupos de estudio, y también se presentan algunos casos de estudio longitudinal a los que se pudo dar seguimiento; más adelante se discute lo que estos resultados parecen sugerir a nivel fisiológico. Finalmente en el capítulo VI se concluye acerca de los aportes con respecto a esta investigación y se comentan algunas limitaciones y perspectivas a futuro.

## 1.2. Planteamiento del problema.

La presencia de múltiples mecanismos regulatorios activos sobre diferentes escalas de tiempo y capaces de variar durante el tiempo sus relaciones con otras variables, genera una dinámica compleja e irregular de las variables cardiovasculares. Diversas evidencias sugieren que la evaluación de la complejidad de la regulación cardiovascular puede proveer información acerca de los mecanismos regulatorios involucrados, en particular se ha encontrado una modificación de los índices de complejidad en escenarios patológicos (Goldberger A. L., 2002; Huikuri H. V y Cols. 2000, Huikuri H.V., 1995).

Las preguntas que se plantearon en relación a la dinámica las FFC en la mujer durante el trabajo de parto fueron: ¿Se ve afectada la dinámica regulatoria por la presencia de actividad uterina?; ¿Se ve afectada esta dinámica por el proceso inflamatorio vinculado al trabajo de parto? La respuesta a estas dos preguntas se puede abordar considerando a las FFC como el resultado de un sistema complejo de dinámica no lineal. Esto se refiere a que existen varios mecanismos fisiológicos interactuando que se reflejan en series de tiempo con propiedades fractales y no lineales.

Con el fin de poder realizar un análisis fractal de las series de tiempo no estacionarias, se han desarrollado un método de análisis denominado análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA) y el análisis de magnitud y signo. La ventaja del DFA sobre los métodos convencionales (análisis de dominio de la frecuencia) es que permite la detección de las características de autoafinidad de las series, eliminando variaciones que no tienen que ver con la dinámica del sistema. De igual manera el análisis de magnitud y signo se ha usado para propósitos de evaluación de las propiedades de escalamiento, debido a que la descomposición en series de magnitud y tiempo reflejan aspectos de la direccionalidad y complejidad (por ejemplo no linealidad) de la regulación autónoma (Peng C.K y Cols, 1995; Ashkenazy Y. y Cols, 2003).

Durante el trabajo de parto resultaba entonces de interés observar si existía un cambio en la dinámica regulatoria, tanto con respecto a la ausencia o presencia de contracciones uterinas como con respecto al tercer trimestre de embarazo, asumiendo un contexto inflamatorio exacerbado de la interfaz materno/fetal mediado a través de la liberación de citoquinas. Así, se esperaba que se reflejara en las FFC la adaptación de los mecanismos de control para contender con las nuevas condiciones del trabajo de parto.

### 1.3 Hipótesis y objetivos.

#### Hipótesis

Debido a que el trabajo de parto involucra procesos modulados por la producción de citoquinas proinflamatorias, se encontrarán cambios en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca materna vinculados, entre otros factores, a una respuesta antiinflamatoria del sistema nervioso autónomo.

#### Objetivo general

Analizar la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca materna durante el trabajo de parto con relación a la presencia o ausencia de actividad uterina, así como con respecto al tercer trimestre de embarazo.

#### Objetivos particulares

- Obtener un conjunto de datos de electrocardiografía abdominal materna de corta duración en presencia de actividad uterina durante el trabajo de parto.
- Obtener un conjunto de datos de electrocardiografía abdominal materna de corta duración en ausencia de actividad uterina durante el trabajo de parto.
- Calcular los índices de  $RR_{\text{promedio}}$  y RMSSD para las señales de FFC generadas a partir de la electrocardiografía abdominal de cada uno de los dos grupos anteriores.
- Calcular los índices de escalamiento fractal  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ ,  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  para las señales de FFC generadas a partir de la electrocardiografía abdominal de cada uno de los dos grupos anteriores.
- Comparar dichos índices con los resultados de un grupo de control correspondiente a mujeres en tercer trimestre de embarazo que no presentaran manifestaciones del inicio del trabajo de parto.
- Usar herramientas de reconocimiento de patrones para intentar distinguir dinámicas entre trabajo de parto y tercer trimestre de embarazo a partir de datos de las FFC
- Analizar señales sintéticas que reflejen el comportamiento de las FFC durante el trabajo de parto con el fin de explorar el significado del índice de direccionalidad  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ .

#### **1.4 Justificación.**

La gestación produce alteraciones importantes en el sistema cardiovascular materno. Estos cambios ponen a prueba el sistema de control cardiovascular, ya que una mala adaptación puede provocar afectaciones en la mujer y el feto (Weissgerber y Wolfe, 2006). La condición es tan crítica que de acuerdo a cifras de la Organización Mundial de Salud (OMS) las afectaciones causadas por complicaciones del embarazo son una de las principales causas de muerte entre las mujeres en edad reproductiva (OMS, 2012). Cada día mueren en todo el mundo unas 800 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto (OMS, 2012). En 2010 murieron 287 000 mujeres durante el embarazo y el parto o después de ellos. Prácticamente todas estas muertes se produjeron en países de ingresos bajos, y de acuerdo a la OMS la mayoría de ellas podrían haberse evitado (OMS, 2012).

La mortalidad materna se define como la muerte de una mujer durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días después de su terminación, por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo, el parto, el puerperio o su manejo; pero no por causas accidentales (Fernández S.B.,2012).

Las complicaciones del embarazo y el parto son la principal causa de muerte de las adolescentes menores de quince años en la mayoría de los países en desarrollo (Conde-Agudelo A. y Cols, 2004; Patton G.C. y Cols., 2009). Así, muchas mujeres mueren por complicaciones que se producen durante el embarazo y el parto o después de ellos. La mayoría de esas complicaciones aparecen durante la gestación; otras pueden estar presentes desde antes del embarazo, pero se agravan con la gestación. Las principales complicaciones, causantes del 80% de las muertes maternas, son (OMS, 2012):

- las hemorragias graves (en su mayoría después del parto).
- las infecciones (generalmente después del parto).
- la hipertensión gestacional (preeclampsia y eclampsia).
- los abortos.

En concordancia con lo reportado por la OMS, en un estudio epidemiológico a largo plazo (1990-2010) realizado por Lozano y Cols., en donde se estudiaron 235 causas de muerte en grupos de 20 distintas edades y de diferentes países, se encontró que en el rubro de enfermedades maternas, las principales causas de muerte fueron en primer lugar las hemorragias seguidas por la hipertensión y el aborto, y finalmente los procesos infecciosos (Lozano R. y Cols., 2012).

Una de las complicaciones importantes durante la gestación, son los trabajos de parto prematuros. Estos se deben principalmente (en 50% de las ocasiones) a trabajos de partos desencadenados antes de la semana 37 de gestación (Villanueva L.A. y Cols., 2008). El parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad neurológica a corto y largo plazo. Este problema de salud tiene un costo social (principalmente debido a la repercusión que tiene sobre la familia) y económico. Su frecuencia varía entre 5 y 12% en las regiones desarrolladas del mundo, pero puede ser de hasta 40% en las regiones más pobres (Villanueva L.A. y Cols., 2008).

En México si bien el número de muertes maternas ha descendido de 1477 a 992 defunciones durante el periodo 1990-2010, la razón de mortalidad materna (calculada como el número de muertes maternas entre el número de nacimientos por cien mil) ha permanecido prácticamente constante, con una ligera tendencia a la baja durante los años más recientes (Fernández S.B.,2012). De tal forma, la razón de mortalidad materna (RMM) ha pasado de 61 muertes por cada cien mil nacimientos en 1990 a 51.5 en 2010, con un repunte registrado en 2009 a causa de la pandemia de influenza que afectó, particularmente, a las mujeres embarazadas (Fernández S.B., 2012). Esta disparidad se agrava en las entidades federativas con mayores índices de marginalidad y población indígena.

Otro de los grandes problemas que enfrenta nuestro país es el incremento en el número de cesáreas, ya que de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en el año 2012 (ENSANUT 2012) la resolución del parto en mujeres de 20 a 49 años de edad, con antecedentes de un hijo nacido vivo en los cinco años previos a la encuesta, muestra que el porcentaje total de nacimientos por cesáreas fue de 46.2% (20.5% programadas y 25.7% por urgencias). Este supera el límite máximo recomendado por la Norma Oficial Mexicana 007, que es de 20%. El porcentaje de nacimientos por cesárea reportado para 2012 podría ser alto, ya que está muy por encima del valor recomendado y sugiere un aumento progresivo desde el año 2000 de acuerdo a la ENSANUT 2012.

Todo lo anterior nos señala la importancia y conveniencia de conocer más sobre los cambios funcionales que se presentan en la mujer durante el trabajo de parto al explorar, entre otras posibles aproximaciones, los cambios en la dinámica de las FFC en una de las etapas críticas de la gestación, es decir, el trabajo de parto.

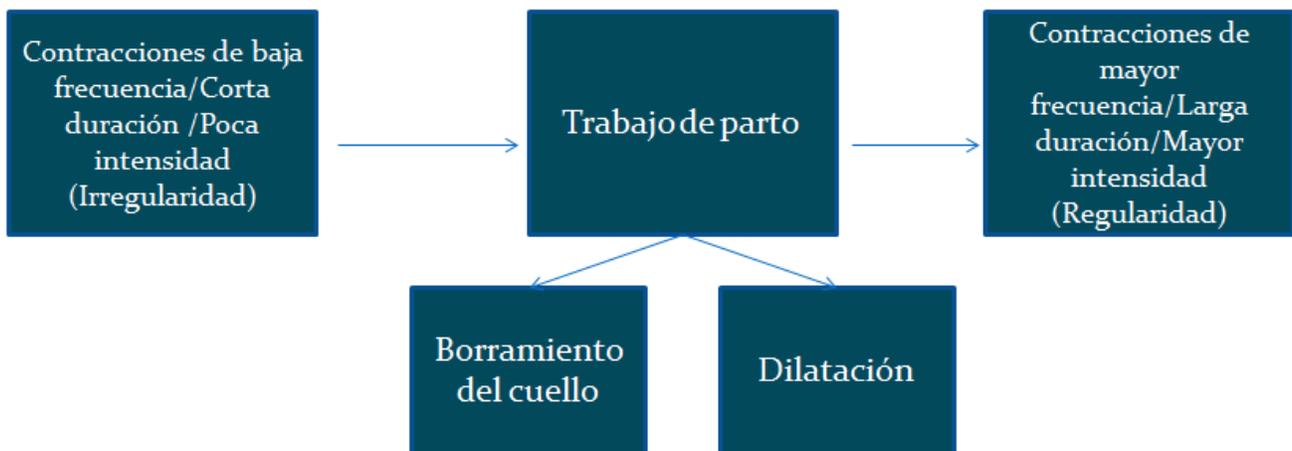
# Capítulo II

## MARCO TEÓRICO

### 2.1 El trabajo de parto.

El trabajo de parto se define clínicamente como el conjunto de fenómenos activos y pasivos que, desencadenados al final de la gestación, ocasionan la expulsión del producto mismo de la gestación, la placenta y sus anexos a través de la vía natural (o canal de parto) (Sloane E., 2002; DeCherney A. 2007). El trabajo de parto, como se muestra en la figura 2, se caracteriza por la aparición de contracciones uterinas rítmicas y progresivamente intensas que implican:

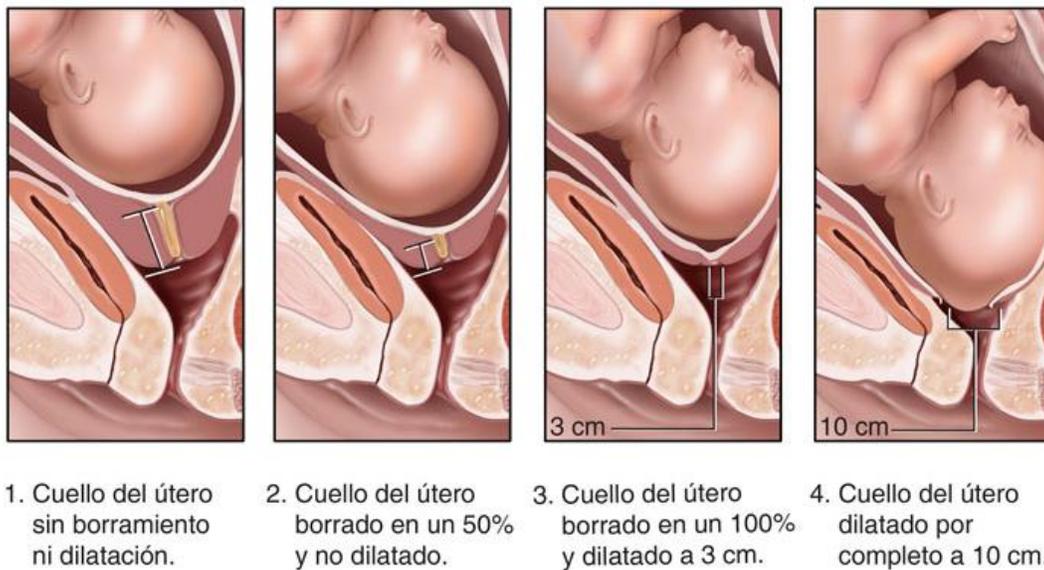
- a) La dilatación del cuello uterino.
- b) La expulsión del feto a través de la vagina y la vulva.
- c) La expulsión de los anexos fetales.



**Figura 2.** El trabajo de parto es un proceso fisiológico en el cual el feto es expulsado del útero hacia el exterior. Es caracterizado por un aumento en la actividad del miometrio, y por modificaciones en la frecuencia, intensidad, duración de las contracciones uterinas así como de la dilatación y borramiento cervical (Sloane E., 2002; DeCherney A. 2007).

El cuello uterino o cérvix uterino es una banda fibromuscular en forma de cilindro que comunica la vagina con el útero y mide aproximadamente de 3 a 4 cm de largo y 2.5 de diámetro. Para que el parto pueda producirse por vía vaginal, debe producirse el borramiento del cuello uterino para dejar paso al feto. El borramiento, también llamado acortamiento del cuello del útero, es uno de los parámetros que se tiene en cuenta para reconocer si se ha iniciado el trabajo de parto.

Una vez finalizado el borramiento, el cuello queda como un anillo (anillo cervical) y comienza la dilatación propiamente dicha (Figura 3). En las primíparas o primigestas, se produce primero el borramiento del cuello y luego la dilatación. En cambio, en las mujeres multíparas o multigestas, el borramiento y la dilatación del cuello se producen simultáneamente.



**Figura 3.** Fases del borramiento y dilatación del cérvix (Figura extraída de IHA Cares-RelayHealth: Borramiento y dilatación cervical durante el parto, recuperada al día 12 de febrero de 2013).

El trabajo de parto es un evento que se inicia por la eliminación del efecto inhibitorio del embarazo en el miometrio, favoreciendo el proceso activo gobernado por elementos tocoestimulantes. Se describen cuatro fases fisiológicas de la actividad uterina (Figura 4):

**Fase 0 (Reposo):** Es la etapa que se desarrolla desde la fecundación hasta la semana 35 del embarazo. Esta etapa está caracterizada por la relajación del útero (reposo uterino), a consecuencia de la acción de una bomba de calcio capaz de expulsar el calcio citoplasmático de las células del músculo liso uterino (Lattus O, J., 2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999).

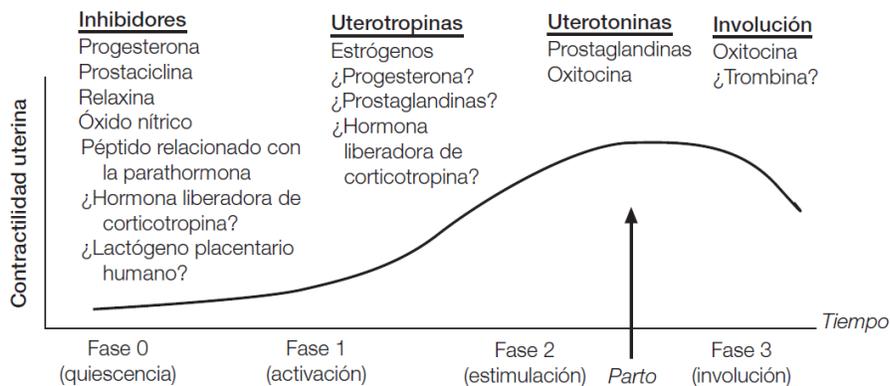
Durante el embarazo, los efectos de la progesterona aumentan hasta superar a los del estrógeno, produciendo que en el desbalance entre estas dos hormonas predomine la inhibición de la producción de uniones puente intercelulares, que inhiben la síntesis de receptores de oxitocina en los miocitos. Por otra parte, se estimula la síntesis de enzimas degradantes de oxitocina y prostaglandinas, por lo tanto no hay contracción uterina y el cuello persiste cerrado y sin modificaciones. Entre los principales inhibidores de la actividad uterina se encuentran: la progesterona, las prostaciclina, la relaxina, el óxido nítrico, el péptido relacionado a la hormona

paratiroidea, el péptido relacionado a la calcitonina, la adrenomedulina y el péptido intestinal vasoactivo (Lattus O, J.,2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999).

**Fase 1 (Activación):** Es la fase de preparación para el parto, extendiéndose para partos a término de las 36 a las 40 semanas, y que se caracteriza por la progresiva disminución de los efectos de la progesterona y el aumento del efecto estrogénico, que determina un aumento de las prostaglandinas, de las uniones puente (gap junctions) y de los receptores de oxitocina en el miometrio. Gracias al incremento de las uniones gap durante la etapa de activación, se posibilita la conducción eléctrica de las células del miometrio y se maximiza la coordinación de la onda de contracción desde el fondo del útero hacia el cérvix, y ocurren contracciones uterinas aisladas, no dolorosas. Por efecto de las prostaglandinas se produce un aumento en el contenido de agua del tejido conectivo del cuello uterino, reblandeciéndose (Lattus O, J.,2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999).

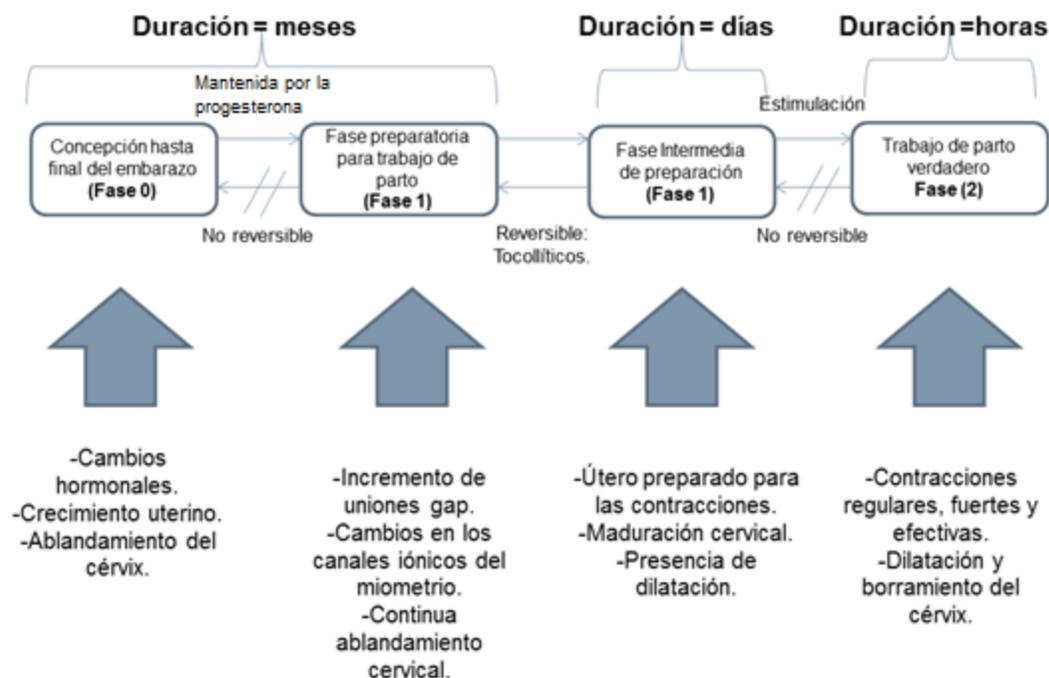
**Fase 2 (Estimulación):** Es el trabajo de parto, que comprende los períodos de dilatación, expulsión y alumbramiento. Ocurre normalmente durante la semana 40 y en ella las contracciones uterinas alcanzan su máxima intensidad y frecuencia en forma de una triple gradiente descendente, iniciándose desde el fondo uterino (zona de marcapaso) con mayor intensidad y duración en dirección al cérvix, permitiendo una dilatación cervical progresiva, el descenso fetal y la expulsión del feto y los anexos hacia el exterior (Lattus O, J.,2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999).

**Fase 3 (Involución):** Es la fase de recuperación posparto o puerperio, en donde se produce la involución uterina, el inicio de la lactancia y la recuperación de la fertilidad de la mujer. Esta fase tiene una duración típica de 42 días (Lattus O, J.,2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999).



**Figura 4.** Evolución de la actividad uterina y las hormonas que participan en cada fase, se marca con los símbolos de interrogación “¿?” para enfatizar los factores con participación cuestionada (Imagen extraída de Liao J.B., 2005).

En resumen, podemos observar en la Figura 5 los efectos que sufren el útero y cérvix durante las etapas previamente mencionadas.



**Figura. 5** Modelo de maduración del útero y cérvix desde la concepción hasta el trabajo de parto. Los cambios uterinos y cervicales se desarrollan en diferentes escalas de tiempo. Sin embargo, la fase Intermedia de preparación podría ser la última oportunidad (antes de la fase contracciones fuertes y efectivas), para frenar los síntomas de partos prematuros (Imagen extraída de Garfield R.E. y Cols., 2007).

El parto recibe diferentes denominaciones según la edad gestacional, la modalidad de la presentación fetal y también según si éste se inició o finalizó de forma espontánea o no.

Clasificación según el tiempo de gestación de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 y Morla E., 2002:

- **Parto a término:** es el que ocurre entre las semanas 37 y 41 de gestación.
- **Parto pretérmino:** es el que ocurre entre las semanas 28 y las 37 de gestación.
- **Parto posttérmino:** cuando el parto ocurre después de las 42 semanas de gestación.

También recibe una clasificación según la finalización de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 y Morla E., 2002:

- **Parto eutócico:** es el parto normal y el que se inicia de forma espontánea en una mujer, con un feto a término en presentación cefálica flexionada, posición de vértice. Termina también de forma espontánea, sin que aparezcan complicaciones en su evolución.

- **Parto distócico:** cuando se necesitan maniobras o intervenciones quirúrgicas para la finalización del parto.

Otra clasificación que recibe el parto es según el comienzo:

- **Parto espontáneo:** cuando el feto presenta diversas variedades de presentación, diferentes al vértice y no es necesario realizar maniobras quirúrgicas para su expulsión.
- **Parto inducido-estimulado:** cuando es necesario inducir las contracciones del trabajo del parto mediante medicación exógena (Rondón S.E, 2011).

Las contracciones uterinas en el parto se valoran para conocer su eficiencia en el desarrollo del mismo y las posibles alteraciones capaces de modificar la circulación materno-fetal. Los elementos que hay que valorar en las contracciones uterinas son:

**Duración:** Tiempo en que transcurre desde que se inicia una contracción hasta que finaliza.

**Frecuencia:** Número de contracciones en un período de tiempo (10 min).

**Intensidad:** Grado de contracciones del útero.

**Tono de base:** El estado de contractilidad uterina en términos de la presión ejercida que existe entre las contracciones, o sea, con el útero en estado de reposo (Seguranyes, G, 2003).

Dentro de la fase 2 de actividad uterina que es propiamente el trabajo de parto, ésta se subdivide en forma clínica en las siguientes etapas:

**Primera etapa:** Cuando se inician las contracciones uterinas que con cierto ritmo, intensidad y frecuencia producen modificaciones cervicales, por lo general comienza cuando la actividad del útero alcanza valores entre 80 y 120 unidades de Montevideo (Con un promedio de 100 Unidades de Montevideo). No hay una delimitación clara entre la primera y segunda etapa, por el contrario, la transición es gradual y progresiva entre ambas etapas. Las pequeñas contracciones no coordinadas típicas del embarazo temprano, tienden a desaparecer a medida que avanza el trabajo de parto y están ausentes en los trazos obtenidos durante el trabajo de parto normal. En esta fase se presenta el borramiento del cuello uterino, en la que se produce el ablandamiento y borramiento total del cilindro que constituye el cuello del útero (Caldeyro-Barcia R., 1958).

**Segunda etapa (fase activa):** Que va desde que se alcanza la dilatación completa del cérvix uterino (con contracciones que van abriendo poco a poco el diámetro del cérvix hasta que alcanza los 10 centímetros de dilatación necesarios) hasta la expulsión del producto.

**Tercera etapa:** También llamada de alumbramiento, que abarca la expulsión de la placenta y membranas corioamnióticas (DeCherney A.,2003).

Durante la primera y segunda etapa del trabajo de parto, aumenta la presión de las contracciones de 30 a 50 mmHg hacia el final de este. Al mismo tiempo aumenta la frecuencia de 3 a 5 contracciones cada 10 minutos, y el tono 8 a 12 mmHg. Las contracciones del útero comprimen los vasos intrauterinos y la placenta, conduciendo la sangre materna hacia la vena cava inferior. Por este mecanismo, las contracciones pequeñas y frecuentes realizadas por el útero durante el embarazo facilitan la circulación de la sangre a través del miometrio y el espacio intervelloso de la placenta (Caldeyro-Barcia R., 1958).

Es importante considerar que junto con la sensación de dolor, los impulsos nerviosos del dolor de parto llevan a la estimulación del sistema nervioso autónomo, principalmente del simpático, que originan generalmente (o que se asume que originan) los siguientes efectos reflejos cardiovasculares, respiratorios, endócrinos y musculoesqueléticos (Gordon A., 2002; D.J Sherman y Cols., 2002; Söhnchen N., 2011):

**a) Cardiovasculares:**

- Aumenta la presión arterial durante cada contracción.
- El gasto cardiaco aumenta aproximadamente en 60%.
- Aumento de la frecuencia cardiaca durante cada contracción, aunque recientemente algunos autores han reportado un decremento en la frecuencia cardiaca durante la primera etapa del trabajo de parto (Van Veen, T.R., 2012).
- Aumento de resistencia vascular sistémica.
- Aumento de volumen sistólico.

**b) Respiratorios:**

- Se triplica el consumo de O<sub>2</sub>.
- Baja el nivel de CO<sub>2</sub>.

**c) Endócrinos:**

- Liberación de grandes cantidades de catecolaminas.
- Liberación de sustancias que modulan el dolor: endorfinas y encefalinas.

#### **d) Musculoesqueléticos:**

- Esfuerzos expulsivos voluntarios e involuntarios.
- Dilatación cervical.

Así, el trabajo de parto representa un compromiso no sólo para el feto, sino también para la madre, dando lugar a cambios en la frecuencia cardíaca materna y la intensificación de la respiración. Algunos autores ya han demostrado una presión parcial de oxígeno o  $PO_2$  aumentada durante el trabajo de parto (Huch A. y Huch R., 1977). Por otro lado, el estrés fetal, que es causado por la compresión del útero, da como resultado una reacción fisiológica normal con una aceleración comparable a la del corazón materno. Se ha encontrado en condiciones favorables que, en la mayoría de los casos estudiados, durante el trabajo de parto se registra un aumento en la frecuencia cardíaca materna (FCM) durante las contracciones uterinas. Este aumento en la frecuencia cardíaca basal en la madre puede ser una respuesta a que el corazón de la madre bombea un mayor flujo de sangre durante las contracciones uterinas (D.J Sherman y Cols., 2002). No obstante, en la primera etapa del trabajo de parto se ha llegado a presentar disminución de la frecuencia cardíaca materna en casos con anestesia epidural (Van Veen, T.R., 2012).

#### **2.1.1. Factores que desencadenan el trabajo de parto.**

El mecanismo del inicio del trabajo de parto es un proceso complejo, en el que intervienen muchos sistemas y en el cual la madre, el feto y la placenta juegan un rol importante pero aún no esclarecido en su totalidad, existiendo sólo teorías que intentan explicarlo aunque de forma parcial e insatisfactoria. El trabajo de parto se inicia en la transición entre la fase 0 y la fase 1, por lo que los mecanismos que desencadenan el trabajo de parto serán aquellos que estimulan al útero, haciéndolo pasar de un estado de falta de respuesta o quietud miometrial (quiescente), a otro estado caracterizado por la activación miometrial. A continuación se presentan algunas teorías que intentan explicar el inicio del trabajo de parto (Lattus O, J., 2003, Heffner L.J., 2010; Norwitz E.R. y Cols. 1999):

##### **2.1.1.1. Aumento de la producción de uterotoninas.**

Esta teoría plantea que el inicio del parto es desencadenado por un aumento en la producción de uterotoninas por parte de las membranas fetales y la placenta, las cuales al llegar al miometrio originan que las contracciones se establezcan. Se han propuesto cuatro agentes uterotónicos principales: oxitocina, prostaglandinas, endotelina-1 y el factor agregador de plaquetas. Estos agentes se caracterizan por producir intensas contracciones en el músculo uterino aislado, son producidos por la placenta y/o membranas fetales, y su concentración en el líquido amniótico y/o plasma materno es

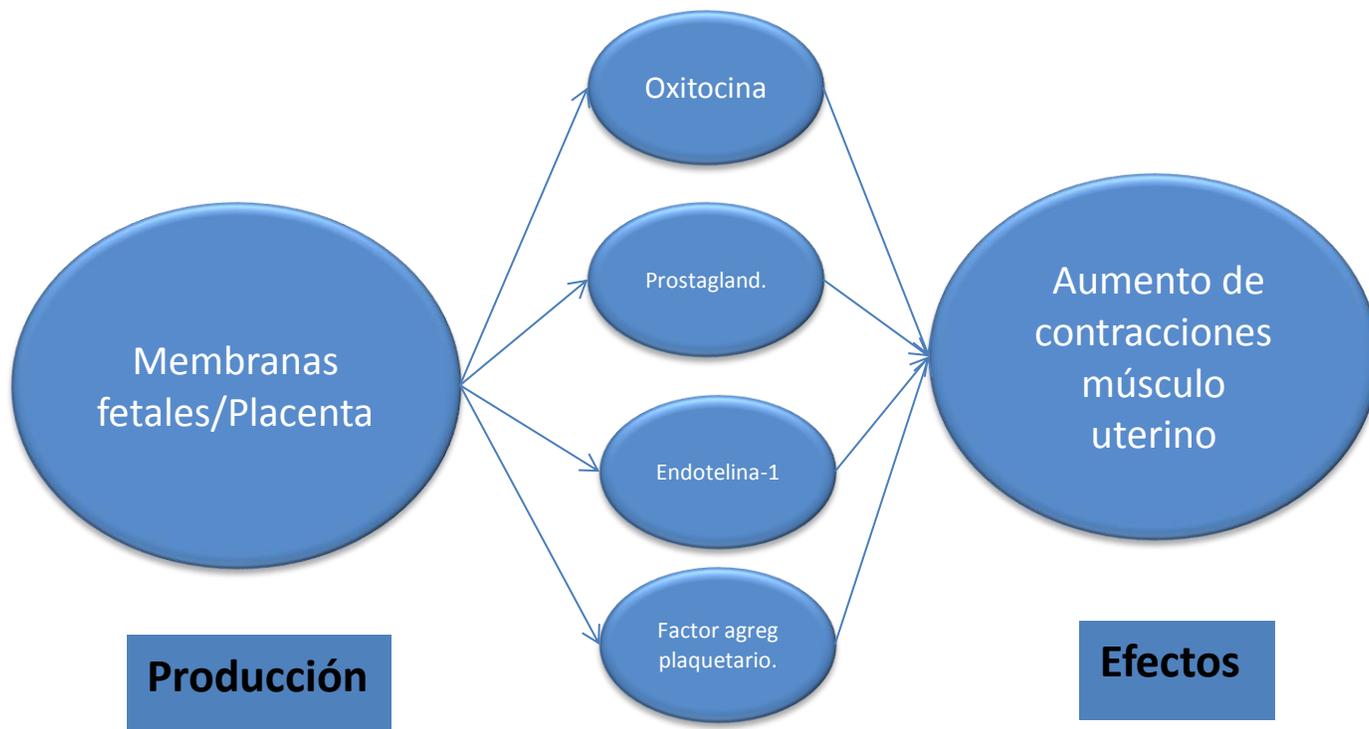
mayor en la fase 2 que en la fase 1 (Pérez Sánchez A., 1999; Liao J.B., 2005). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna evidencia que muestre que alguna de ellas aumenta entre las fases 0 y 1, por lo que no necesariamente resultan ser los elementos principales en el desencadenamiento del parto, Figura 6, (Pérez Sánchez A., 1999; Liao J.B., 2005).

La oxitocina es un nonapéptido que se diferencia de la vasopresina en 2 aminoácidos por lo que tiene cierta acción antidiurética. Es sintetizada en el hipotálamo en los núcleos supraóptico y paraventricular, además de ser transportada a través de axones hasta la neurohipófisis en donde es almacenada. La liberación es mediada por el reflejo de Ferguson, cuyo estímulo se origina por la distensión del cuerpo uterino o del cuello, por la succión del pezón, por los estímulos osmóticos, por las hemorragias, y por los estímulos químicos como la nicotina. Este reflejo se integra en la médula espinal y las aferencias llegan al hipotálamo, desde donde se envía una señal a la neurohipófisis para la descarga de oxitocina. Ésta circula en el plasma como péptido libre, es inactivada por el hígado y el riñón por peptidasas específicas, y se excreta por la orina en forma inactiva. La oxitocinasa contenida por la placenta también la degrada durante la gestación y éste es el mecanismo mediante el cual el útero se mantiene en estado de reposo, pero al final de la gestación aumenta el número de receptores lo que la convierte en un potente estimulador uterino. Así, se activa el músculo liso uterino provocando contracciones a través de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico mediado por la acción del inositoltrifosfato (Pérez Sánchez A., 1999, Fuchs A.R, 1987).

Las prostaglandinas son producidas por las membranas fetales y la decidua por lo cual su acción sería a nivel paracrino, estando éstas en alta concentración a nivel del líquido amniótico. Se sabe que las PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> y los leucotrienos estimulan la actividad contráctil del miometrio mientras que la prostaciclina la inhibe. Recientemente se ha evidenciado que en la especie humana la PGE<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> son producidas como consecuencia del trabajo de parto, pero no serían la causa de inicio del trabajo de parto. A pesar de los estudios realizados, aún existe la posibilidad que las prostaglandinas jueguen un rol paracrino en el inicio del trabajo del parto a través de la modulación de la secreción de otros mediadores, o bien por un efecto directo sobre el miometrio (Pérez Sánchez A., 1999, Gibb W. 1998).

La endotelina-1 (ET-1) es producida por el amnios y el corion. Es capaz de producir contracciones uterinas in vitro. En el corion la ET-1 podría estar relacionada con la regulación de la secreción de diferentes hormonas y/o crecimiento celular. También podría regular el tono muscular de los vasos coriónicos, importantes en el control del flujo sanguíneo feto - placentario. Al igual que

las uterotoninas podría estar implicada en la secreción de otros mediadores importantes en el inicio del trabajo de parto (Pérez Sánchez A., 1999, Gibb W., 1998).



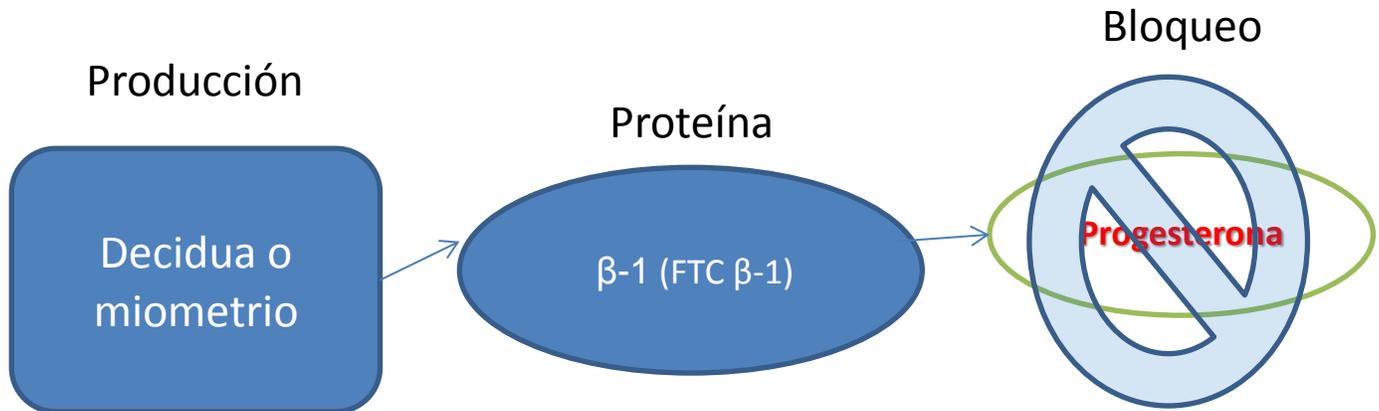
**Figura 6.** En esta teoría se plantea que el inicio del parto es desencadenado por un aumento en la producción de uterotoninas ( Oxitocina, prostaglandina, endotelina-1 y factor agregador plaquetario) por parte de las membranas fetales y la placenta, las cuales pueden provocar una intensa contracción en el músculo uterino (Pérez Sánchez A., 1999, Fuchs A.R, 1987, Gibb W., 1998),

El incremento en la concentración de agentes uterotónicos pueden llegar a mimetizar las acciones de la progesterona e incluso cambiar el patrón de secreción de algunas citoquinas que han sido reguladas por la progesterona y en consecuencia provocar un cambio local de la respuesta inmune al término del embarazo (Barrera D., 2007).

#### 2.1.1.2. Disminución de los factores de relajación uterina.

La progesterona actúa como bloqueador de la contractilidad uterina durante el embarazo a través de la inhibición de la transcripción de genes como el de la endotelina-1 y el gen de la conexina, proteína que forma las uniones puente o gap junctions intercelulares (Weiss G., 2000). Hacia el final del embarazo, la decidua o el miometrio producen la citoquina de factor de

transformación del crecimiento  $\beta$ -1 (FTC  $\beta$ -1) que antagoniza a la progesterona en sus efectos (Casey M.L., MacDonald P.C, 1996, Doré J.E y Cols., 1996). La señal que la desencadena es desconocida, pero se plantea que podría ser una señal química enviada por el feto a través de la circulación feto-placentaria (Figura 7).



**Figura 7.** En esta teoría se plantea que el inicio del parto es desencadenado por una disminución en los factores de relajación uterina, que están mediados por la progesterona. Hacia el final del embarazo, la decidua o el miometrio producen el factor de transformación del crecimiento  $\beta$ -1 (FTC  $\beta$ -1) que antagoniza a la progesterona en sus efectos, produciendo un aumento en las contracciones uterinas (Casey M.L., MacDonald P.C, 1996, Doré J.E y Cols., 1996).

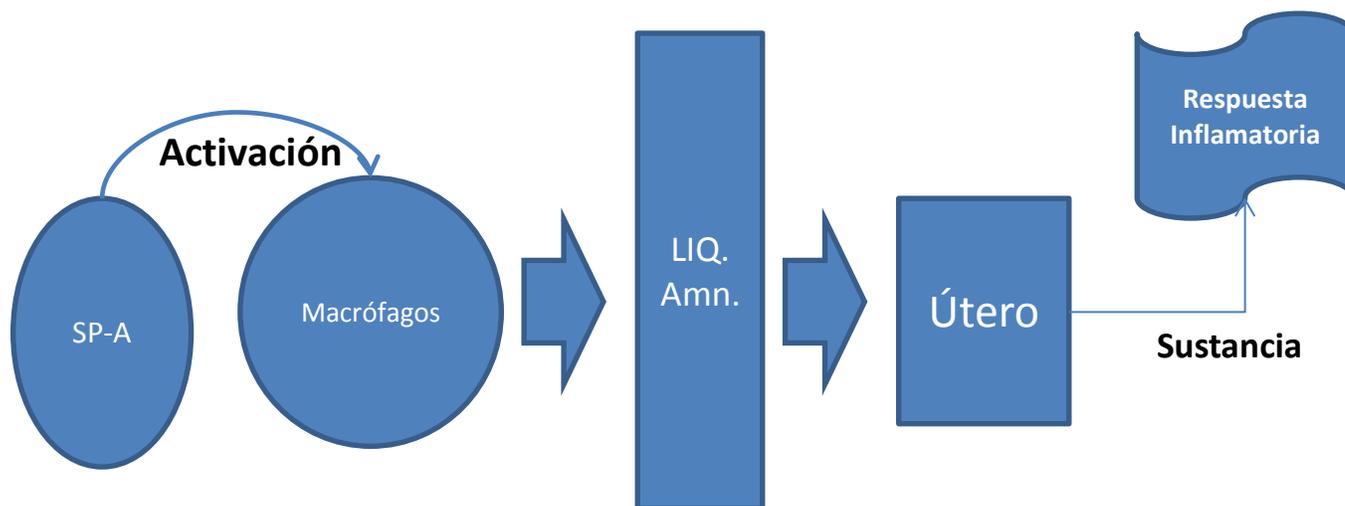
### 2.1.1.3 La participación del feto como iniciador del trabajo de parto.

Su rol como desencadenante de los eventos que llevan al parto no está claro en el ser humano. Sin embargo, estudios sugieren la importancia del cerebro fetal (especialmente del hipotálamo y la pituitaria en el inicio del parto), ya que en fetos anencefálicos se ha visto una mayor incidencia de partos de pretérmino y postérmino que en fetos normales (Drover, J.W, 1983).

Por otra parte, un grupo de investigadores han asociado a la proteína surfactante liberada en los pulmones de un feto de ratón en desarrollo con una cascada de eventos químicos que conducen a la iniciación de la madre al trabajo de parto. La sustancia, es esencial para la respiración normal fuera del útero (Condon J.C. y Cols., 2004).

Este estudio sugiere que la proteína pulmonar sirve como desencadenante del trabajo de parto, dicha proteína funcionaría como señal al útero de la madre cuando los pulmones del feto están maduros. A dicha proteína se le conoce como proteína surfactante A, o A-SP, que facilita la función de células inmunes, llamadas macrófagos, engullendo bacterias, virus y hongos que se infiltran en las vías respiratorias y activando la respuesta inflamatoria materna (Condon J.C. y Cols., 2004).

Las mujeres que entran en trabajo de parto prematuro con frecuencia tiene una infección de las membranas que rodean al feto, y el número de macrófagos en la pared del útero se incrementa con el inicio del trabajo de parto prematuro. Se ha visto que las mujeres llegan al trabajo de parto a término también presentan un aumento de los macrófagos en el útero (Condon J.C. y Cols., 2004), (Figura 8).



**Figura 8.** El feto como iniciador del trabajo de parto: En esta teoría se plantea que el inicio del parto es desencadenado por una proteína surfactante pulmonar fetal, dicha proteína activa los macrófagos. Estos macrófagos “activados” por la proteína hacen su recorrido a través del líquido amniótico hasta llegar a la pared del útero, una vez incrustados ahí, producen una sustancia química que parece estimular la respuesta inflamatoria y provocar el inicio del trabajo de parto (Condon J.C. y Cols., 2004).

## 2.2. El trabajo de parto y la oxitocina.

Los niveles de oxitocina fetal se incrementan substancialmente durante la primera etapa del trabajo de parto, aunque también se han encontrado niveles elevados de esta hormona en la arteria umbilical antes de llegar al inicio del trabajo de parto. Por otro lado, los niveles de oxitocina en la sangre periférica de la madre aumentan durante el trabajo de parto, y tienen niveles máximos durante la segunda etapa de éste. A término, el líquido amniótico presenta niveles altos de oxitocina. En humanos, el número de receptores miométriales de oxitocina son 50 veces más elevados al término del embarazo, y 150 mayores durante el trabajo de parto en comparación con el embarazo. Este aumento está posiblemente vinculado con el incremento de los estrógenos a término del embarazo y se correlaciona con la sensibilidad uterina a la oxitocina (Drover J.W, 1983).

### **2.3. El proceso inflamatorio durante el trabajo de parto.**

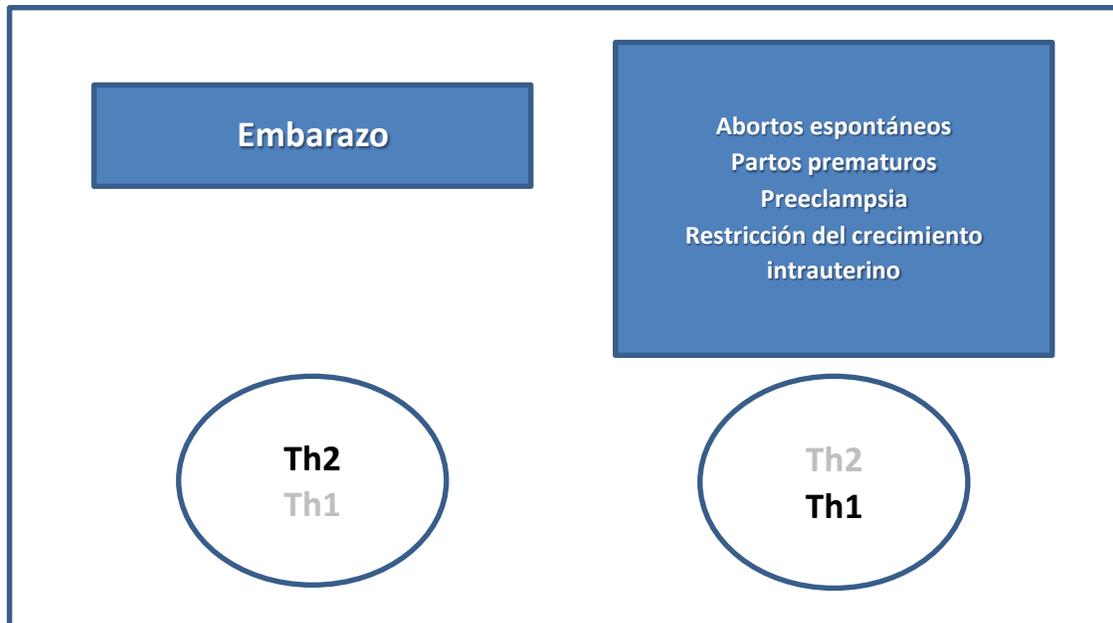
Durante el embarazo hay una modificación de la inmunidad materna en el útero, donde las respuestas inmunes proinflamatorias están estrictamente reguladas para evitar el rechazo inmunológico del injerto fetal. La alteración del delicado equilibrio de las citoquinas es debido a la presencia de bacterias u otros factores que aumentan la producción de citoquinas proinflamatorias en la interfaz materno-fetal y activa el mecanismo del parto antes de tiempo. A pesar de años de búsqueda, aún no existe una estrategia general efectiva para prevenir el parto prematuro y la mayoría de las terapias están dirigidas a la inhibición de las contracciones del miometrio (tocolísis). La identificación de los receptores del tipo Toll como mediadores del aumento en la inflamación podrían ofrecer alternativas terapéuticas para la prevención de esta complicación tan común del embarazo (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

Por otra parte, el trabajo de parto a pretérmino y alumbramiento a pretérmino son problemas en la obstetricia moderna (Peltier R. Morgan y Cols., 2003). El trabajo de parto prematuro está ligado a la ruptura de membranas antes de las 37 semanas de gestación (de acuerdo al último periodo menstrual). Los bebés que nacen con un peso menor a 2500 g son considerados prematuros, así como los recién nacidos que están por debajo del percentil 10 son considerados como pequeños para su edad gestacional. El alumbramiento a pretérmino se presenta en el 11.9% de las embarazadas (el número de bebés prematuros ha aumentado continuamente en las dos décadas en Estados Unidos). El límite de viabilidad del producto se ha extendido en los últimos años y gracias al avance de la neonatología hasta las 24 semanas de gestación. Sin embargo, existe 70% de la mortalidad infantil en esa población, y los bebés que sobreviven suelen padecer enfermedades en el corto y largo plazo (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

Gran parte de la dificultad en la prevención de trabajos de parto a pretérmino o prematuros y alumbramientos a pretérmino se deriva de la probabilidad de que el trabajo de parto a pretérmino es probablemente la vía final común de un número de complicaciones durante el embarazo que implica la salud del cuello uterino, feto, membranas fetales, placenta y miometrio. Las causas conocidas del trabajo de parto a pretérmino son: la mala nutrición, el alcoholismo, el tabaquismo, las infecciones, ruptura prematura de membranas, embarazo múltiple, trastornos de la coagulación, y desprendimiento de la placenta. Un componente común a muchas de estas condiciones, es una inflamación exacerbada en la interfaz materno fetal mediada por citoquinas proinflamatorias (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

El resultado final es que el feto pierde sus privilegios inmunológicos y se prepara para su destrucción por el sistema inmune. Un mecanismo por el cual el feto mantiene sus privilegios inmunológicos en el útero es la regulación estrecha de los niveles de citoquinas en la interfaz materno-fetal. Algunas funciones fisiológicas de las citoquinas proinflamatorias en la interfaz materno-fetal se han descrito en relación con el crecimiento de la placenta y la decidua. Gran parte de la literatura apoya el concepto de que la producción excesiva o anormal de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)  $-1\beta$ , el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , y el interferón (IFN)- $\gamma$  en la interfaz materno-fetal, son perjudiciales para el mantenimiento del embarazo. Probablemente también la IL-10 sea una citoquina importante, puesto que suprime la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de otras células y numerosos estudios han documentado su producción en la interfaz materno-fetal. El embarazo no es dependiente sobre la IL-10; sin embargo, se ha encontrado que debido a la IL-10 los ratones siguen siendo fértiles, lo que sugiere que otros inmunomoduladores también pueden contribuir a la supervivencia del aloinjerto fetal (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

Los linfocitos T (CD4+) juegan un rol importante en la regulación de la respuesta inmune por medio de la producción de citoquinas: (1) Las células Th1 (inmunidad medida por células) producen principalmente IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- $\gamma$ , y el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  que favorecen una respuesta inflamatoria fuertemente mediada por células. (2) Las células Th2 (son la fuente de producción de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago y se dedican principalmente a la respuesta humoral. Las células T producen citoquinas, pero los sitios en donde hay una mayor producción de citoquinas parecen ser los tejidos no linfoides, incluyendo los tejidos de la placenta/decidua, particularmente en el trofoblasto. Durante el embarazo, el equilibrio celular Th1/Th2 está fuertemente desplazado hacia la actividad celular de Th2, esto es llamado "Fenómeno Th2", y éste desempeña un papel importante en la protección materno-fetal. Los procesos inflamatorios/infecciosos y probablemente el inicio del trabajo de parto alteran el balance celular de citoquinas vinculadas a Th1 y Th2, y causan un cambio hacia una predominancia de Th1, que inicia e intensifica la cascada de producción de las citoquinas inflamatorias que involucradas en la respuesta espontánea de abortos, partos prematuros y preeclampsia (Challis J.R. y Cols. 2009), (Figura 9).



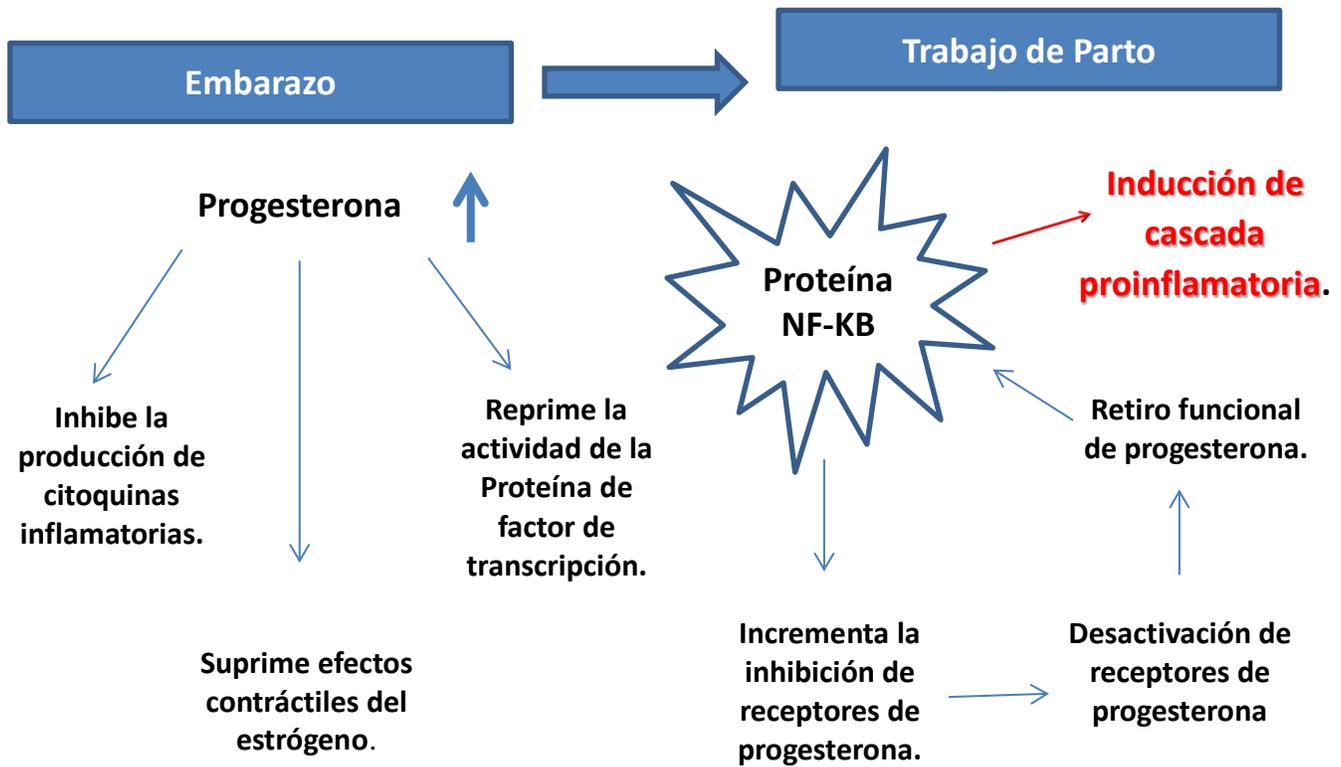
**Figura 9.** Balance Th1-Th2 durante el embarazo fisiológico normal y durante complicaciones (Diagrama extraído de Challis J.R. y Cols. 2009).

El inmunomodulador mejor estudiado en la interfaz materno-fetal es la progesterona, que claramente tiene un papel en la supervivencia del aloinjerto fetal. Diversos experimentos han demostrado que la progesterona bloquea la proliferación de linfocitos, mejora el tiempo de supervivencia de los aloinjertos, modula la producción de anticuerpos, disminuye la capacidad oxidativa de los monocitos, reduce la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos en respuesta a productos bacterianos y modula la secreción de citoquinas de células T para favorecer la producción de IL-10 (Peltier R. Morgan, 2003).

No obstante, el mecanismo por el cual la progesterona ejerce sus acciones inmunomoduladoras en los tejidos reproductivos no es claro. Las concentraciones de progesterona que son necesarias para inhibir la proliferación de linfocitos in vitro están muy por encima de la constante de afinidad (KD) específica para sus receptores, y no puede ser bloqueada por RU486 (Antiprogestina), lo que sugiere que los efectos son mediados a través de un tipo diferente de receptores tales como el receptor de glucocorticoides. Las concentraciones de progesterona en la interfaz materno-fetal en el final del embarazo están en el intervalo de 1-5 µg / mg de proteína (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

Tal como se ha mencionado, el trabajo de parto implica tres procesos fisiológicamente interdependientes: remodelación de cuello uterino para permitir que se dilate, rotura de las membranas en la región que recubre el cuello uterino y el inicio de las contracciones rítmicas con cierta amplitud y frecuencia. Algunos de estos procesos parecen estar precisamente mediados por las citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere que los privilegios del sistema inmune que la unidad feto-placentaria ha disfrutado durante el embarazo se revocan en el momento del trabajo de parto. Se asume que una respuesta inflamatoria durante el parto puede ayudar a eliminar fragmentos de placenta y preparar al útero para contender con los agentes patógenos asociados al postparto inmediato. Se conoce que el estradiol anula los niveles de progesterona. Estudios recientes han sugerido que puede haber una "retirada funcional" de progesterona en un número de tejidos gestacionales en primates por la modulación de receptores de progesterona. El receptor de progesterona se ha encontrado que es importante para la supresión de las propiedades inflamatorias de estradiol en ratones (Peltier R. Morgan y Cols., 2003).

El bloqueo o la supresión de la función de los receptores de progesterona podría permitir cascadas proinflamatorias que se producen en el útero a término en relación con el aumento de los niveles de estradiol. Así, con la influencia de la progesterona abrogada, aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en el cuello del útero durante la maduración cervical y el trabajo de parto. El patrón de citoquinas inducidas por los cambios descritos anteriormente también parece ocurrir en el miometrio donde las concentraciones de IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$  y IL-6 se asocian con el trabajo de parto. Estas citoquinas proinflamatorias se han inmunolocalizado en leucocitos en el miometrio, y se incrementan durante el trabajo de parto. Las mayores concentraciones de leucocitos en el miometrio durante el parto podrían ser debido a una mayor expresión de citoquinas como MCP-1 e IL-8, que también aumentan durante el parto y pueden reclutar a los macrófagos y neutrófilos al miometrio. Por otra parte la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  estimulan la liberación de ácido araquidónico, activan el metabolismo de los fosfolípidos y aumentan la producción de prostaglandinas por el miometrio (Peltier R. Morgan y Cols., 2003)



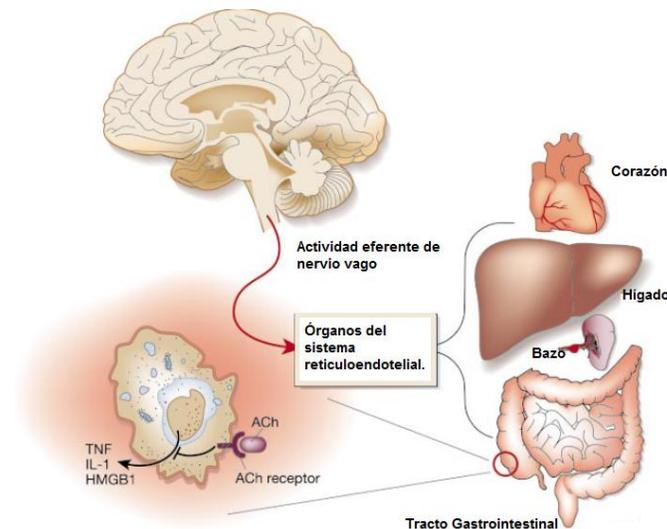
**Figura 10.** Esquema en donde se representa una teoría inmunológica con respecto al inicio del trabajo de parto, esta teoría menciona que durante el embarazo los niveles elevados de progesterona hacen que se inhiban la producción de citoquinas inflamatorias. Así, se suprimen los efectos contráctiles del estrógeno y se reprime la actividad de la proteína de factor de transcripción (NF-KB). Sin embargo, durante el trabajo de parto la proteína de factor de transcripción es activada, produciendo de forma retroalimentada el retiro funcional de la progesterona y que se induzca una cascada de eventos proinflamatorios (Diagrama extraído de Golightly E. y Cols., 2011).

#### 2.4. La vía colinérgica antiinflamatoria.

Los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo raramente operan de forma aislada; la respuesta autónoma representa la interconexión de ambas partes. La interacción entre el sistema nervioso autónomo y la respuesta inmunológica fue sugerida desde hace más de 20 años, cuando se detectó que la estimulación colinérgica muscarínica generaba un incremento en la población de los linfocitos T citotóxicos (Strom y Cols., 1972). A pesar de esta observación, la acción inmunomoduladora de la función de las eferencias parasimpáticas aún no se comprende del todo (Antonica y Cols., 1994; Hori y Cols., 1995; Nijima y Cols., 1995).

La comprensión acerca de los mecanismos básicos involucrados en los procesos inflamatorios ha sido mejorada gracias a la identificación de un mecanismo neuronal que inhibe la activación de los macrófagos a través del sistema parasimpático. Este mecanismo es llamado la “vía colinérgica antiinflamatoria”, debido a que la acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor parasimpático principal. Se ha visto que los macrófagos que están expuestos a la acetilcolina se desactivan (Figura 11). El nervio vago inerva los órganos principales, incluyendo aquellos que contienen el sistema retículo-endotelial (hígado, pulmón, bazo, riñones y el tracto gastrointestinal).

La activación de la “vía colinérgica antiinflamatoria” por medio de estimulación eléctrica directa del nervio vago eferente inhibe la síntesis de TNF- $\alpha$  en el hígado, bazo y corazón, y atenúa las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  durante endotoxemia. Los animales a los que se ha practicado una vagotomía y que no reciben estimulación del nervio vago desarrollan choques sépticos más profundos y rápidos comparados con animales con vagotomía, lo que sugiere la función del nervio vago en la señalización eferente para mantener la homeostasis. Así, la vagotomía exagera significativamente las respuestas de TNF- $\alpha$  a estímulos inflamatorios y sensibiliza a los animales a los efectos letales de endotoxinas (Tracey K.J, 2002).



**Figura 11.** La actividad eferente en el nervio vago produce la liberación de acetilcolina (ACh) en los órganos del sistema retículo-endotelial, incluyendo el hígado, corazón, bazo y el tracto gastrointestinal. La acetilcolina interactúa con  $\alpha$ -bungarotoxina (receptor nicotínico de ACh) en los macrófagos tisulares, lo cual inhibe la liberación de TNF, IL-1, y HMGB1 y otras citoquinas proinflamatorias (Imagen extraída de Tracey K.J, 2002).

La acetilcolina es un importante neurotransmisor y neuroinmunomodulador en el cerebro. Además de mediar la transmisión neural en la sinapsis ganglionar de ambos sistemas –simpático y parasimpático–, es el principal neurotransmisor en las neuronas eferentes posganglionares

parasimpáticas y vagales. La acetilcolina actúa a través de dos tipos de receptores: muscarínicos (metabotrópicos) (Caulfield y Birdsall, 1998) y nicotínicos (ionotrópicos) (Lindstrom, 1997).

En cuanto a los efectos inmunomodulatorios de las eferencias del nervio vago, la estimulación eléctrica del nervio vago distal inhibe la respuesta inflamatoria local, como en el caso de la inflamación del cojinete plantar de roedores inducido por la administración de carragenina (Borovikova y cols., 2000). El pretratamiento con acetilcolina, nicotina o agentes muscarínicos en el sitio de la inflamación también previene el desarrollo de inflamación en el cojinete plantar (Borovikova y cols., 2000). Las eferencias vagales se distribuyen a través del sistema retículo-endotelial y otros órganos periféricos, por lo que la respuesta motora del cerebro, derivada de las eferencias vagales, es rápida. De lo anterior se desprende que la ruta colinérgica antiinflamatoria puede ser el sitio donde se modula la inflamación a corto plazo (Borovikova y cols., 2000).

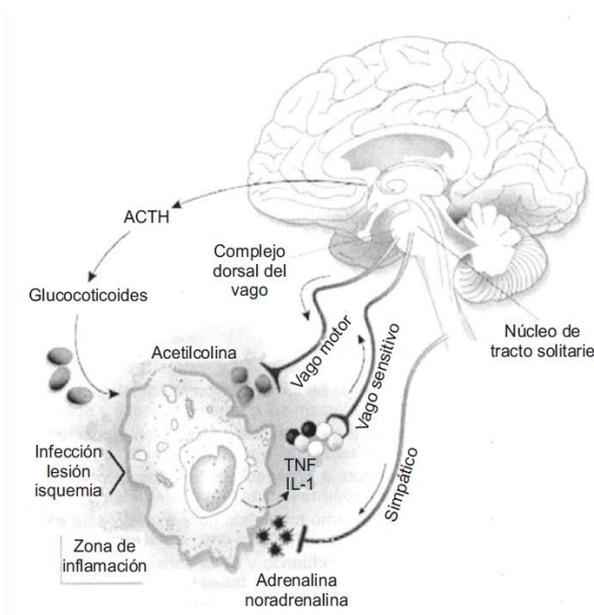
Así, la activación de la ruta colinérgica antiinflamatoria puede contrarrestar la excesiva liberación de TNF- $\alpha$ . Esta ruta y el sistema nervioso somático también actúan de forma sinérgica para controlar la respuesta inflamatoria. En contraste con los mecanismos de mediación hormonal, la regulación neural de la respuesta inmunológica es rápida y precisa, por lo que puede ser una importante respuesta temprana para la inflamación periférica (Borovikova y cols., 2000).

#### **2.4.1. El reflejo antiinflamatorio.**

En forma similar a lo que sucede en otros arcos reflejos, el reflejo inflamatorio se compone de un brazo aferente o sensitivo y uno eferente o motor que dan por resultado una reacción antagónica, discreta y rápida (Figura 11). Tal como fue mencionado, en el reflejo inflamatorio la activación del nervio vago propicia la liberación de acetilcolina, que se une al receptor nicotínico para acetilcolina (nAChR) portado por macrófagos y otras células productoras de citoquinas, disminuyendo la actividad de transactivación y translocación del factor nuclear NF $\kappa$ B (NF-kB) y estimulando la vía antiinflamatoria (Tracey K.J, 2002).

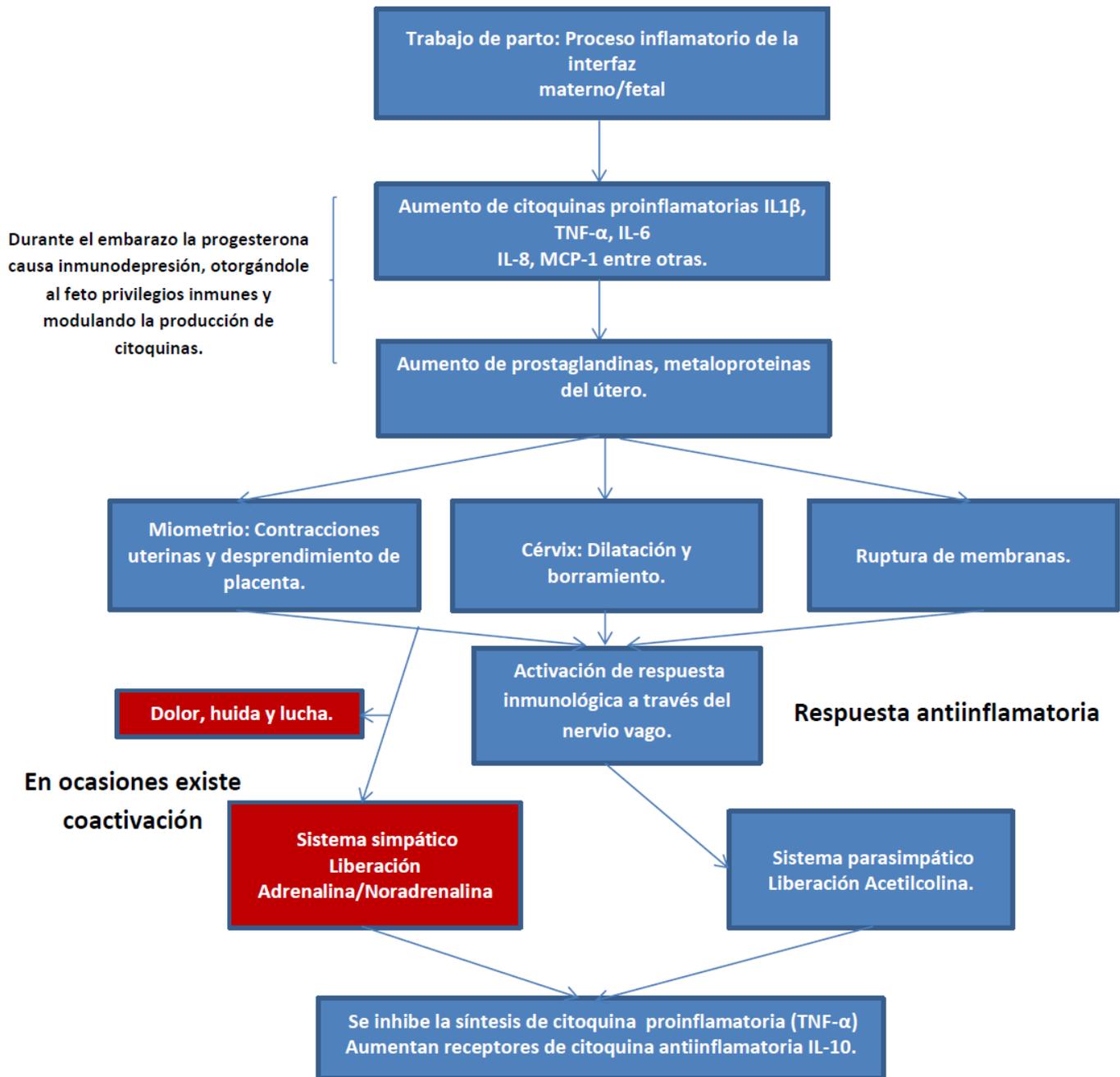
La aparición de organismos patógenos en una herida, o la disfunción de barreras epiteliales, activan a las células inmunes que liberan citoquinas. Éstas activan a su vez a las fibras sensoriales que ascienden en el nervio vago para hacer sinapsis en el núcleo del tracto solitario. El aumento de señales eferentes del nervio vago suprime la liberación de citoquinas periféricas a través de los receptores nicotínicos de los macrófagos y de la vía colinérgica antiinflamatoria (Tracey K.J, 2002).

El aumento de la producción de citoquinas en los tejidos provoca dolor, lo que proporciona otro mecanismo para la transferencia de información desde el sistema inmunitario hacia el cerebro. Esta información puede ser transmitida a otros centros cerebrales que influyen en la salida motora del nervio vago. El dolor y el estrés pueden activar las respuestas de huida o lucha, y por lo consiguiente aumentar la producción de la adrenalina y la noradrenalina, los que también pueden inhibir la activación de los macrófagos y suprimir la síntesis de TNF- $\alpha$  y otras citoquinas. Una alta actividad simpática y en consecuencia, el aumento de catecolaminas, estimulan la liberación  $\beta$ -adrenérgico-dependiente del receptor IL-10, una potente citoquina antiinflamatoria. Así, los efectos antiinflamatorios de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático parecen ser sinérgicos durante este proceso. La enseñanza clásica indica que las acciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático son por lo general opuestas. Sin embargo, en algunas ocasiones, los dos sistemas funcionan sinérgicamente. Por ejemplo, la estimulación simultánea de los nervios simpático y vago produce un mayor incremento del gasto cardíaco cuando se estimulan simultáneamente a cuando se estimulan cada uno por separado. Las respuestas de huida o lucha activan las respuestas simpáticas que también estimulan el aumento en la actividad del nervio vago. La acción combinada de estos sistemas neuronales tiene un propósito totalmente antiinflamatorio y funcionan para disminuir la inflamación local mediante la prevención de aumento de toxinas potencialmente letales en la circulación (Tracey K.J, 2002), Figura 12.



**Figura 12.** Reflejo antiinflamatorio. Los principales componentes del reflejo inflamatorio son los circuitos que detectan e inhiben la inflamación. Las fibras aferentes (ascendentes) del vago actúan como sensores neurales de inflamación que transmiten la señal al núcleo del tracto solitario, de donde salen fibras eferentes del vago que inhiben la síntesis de citoquinas a través de la vía antiinflamatoria colinérgica (reflejo inflamatorio). La activación del torrente simpático por respuestas de defensa o dolor o por la llegada de señales directas, puede aumentar las concentraciones locales de adrenalina y noradrenalina, las cuales contribuyen también a la supresión de la inflamación (Imagen extraída de Tracey K.J, 2002).

A continuación, en la Figura 13, se muestra un esquema en donde se asocia el proceso inflamatorio del trabajo de parto con la respuesta antiinflamatoria y algunos posibles mecanismos fisiológicos involucrados en dicho proceso.

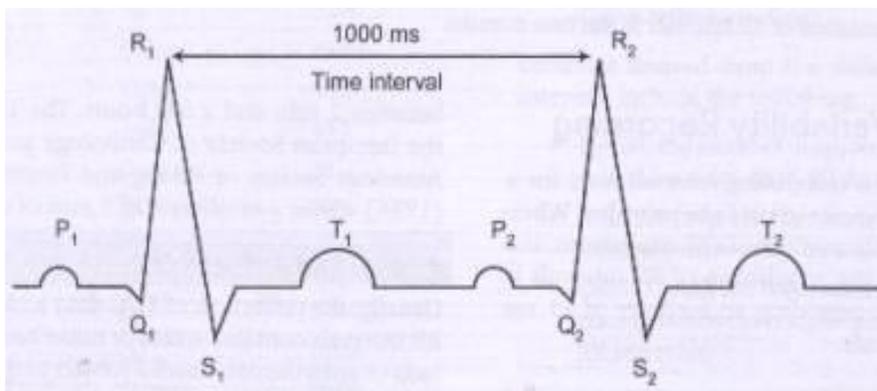


**Figura 13.** Diagrama en donde se vincula al proceso inflamatorio como mecanismo presente durante el trabajo de parto y su posible asociación autonómica con la respuesta antiinflamatoria. De acuerdo a Tracey K.J., 2002, en ocasiones se presenta una respuesta sinérgica por parte de los sistemas simpático/parasimpático para contender ante la inflamación (Imagen adaptada de Morgan R. Peltier, Immunology of term and preterm labor, 2003).

## 2.5 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).

La frecuencia cardíaca (FC) se define como los latidos del corazón por unidad de tiempo y se expresa normalmente en pulsaciones por minuto. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) o fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (FFC), se refiere a la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos. Esta variación es resultado, entre diversos factores, de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el aparato cardiovascular. Dichas interacciones funcionan como un lazo de control retroalimentado. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al sistema nervioso autónomo para generar respuestas, que alteran la frecuencia cardíaca y otros parámetros cardiovasculares (Task Force, 1996).

Sin embargo, estas fluctuaciones cardíacas, también están condicionadas por los procesos respiratorios de inspiración y expiración al estar mediadas por la actividad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (Maud y Foster, 2006). Las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca son comúnmente valoradas por las mediciones del intervalo RR como se muestran en la Figura 14.



**Figura 14.** Representación esquemática de un intervalo RR: La frecuencia cardíaca en el electrocardiograma se mide utilizando la duración de los intervalos RR. En el registro electrocardiográfico el punto R (dentro del complejo QRS) se refiere al punto positivo de la despolarización ventricular. Las variaciones latido a latido en la duración de los intervalos RR reflejan cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo (Tomado de: Maud P.J, Foster C., 2006).

El corazón está regulado por la actividad de las fibras simpáticas y parasimpáticas del SNA procedentes del centro cardiovascular del tallo cerebral. A su vez el corazón está regulado intrínsecamente por su sistema eléctrico especializado que genera rítmicamente impulsos que producen la contracción periódica del músculo cardíaco. (Gallo, J. A., 1999)

La frecuencia cardíaca y el sistema cardiovascular en general dependen de manera permanente de la inervación simpática y parasimpática del SNA como se acaba de mencionar. El

impulso parasimpático se transmite por medio del nervio vago, que tiene su origen en el núcleo motor dorsal y el núcleo ambiguo del sistema nervioso central (SNC), e inerva los nodos sinusal, aurículoventricular, auricular y el miocardio ventricular. Mientras que la vía simpática se origina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, de donde envía fibras a las neuronas simpáticas preganglionares en los cordones intermediolaterales de la médula espinal, estas fibras inervan el nodo sinusal, el nodo aurículoventricular y el haz de his. El incremento en la actividad parasimpática afecta directamente el nodo sinusal, y disminuye la frecuencia cardíaca; mientras que el aumento en la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca (Widdicombe J. y Cols., 2001; Zaza A. y Cols, 2001).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) cuantifica y separa la respuesta cardíaca autónoma en respuesta parasimpática (vagal) y simpática (adrenérgica). La VFC se define como la variación de la distancia entre los intervalos RR y depende de fluctuaciones en la estimulación SNA sobre el corazón. Puesto que la edad, el reflejo barorreceptor, la respiración, la temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, influyen en la VFC (Widdicombe J. y Cols., 2001; Zaza A. y Cols, 2001), un grupo de investigadores iniciaron una serie de discusiones con respecto al papel que juega la VFC como índice de control autonómico, concluyendo que su análisis con diferentes técnicas han proporcionado índices que diversos autores asocian efectivamente con el control autonómico del corazón (Parati, G., 2006).

En algunos círculos, la VFC se considera como un medio no invasivo y cuantitativo para investigar la actividad del SNA (tanto en condiciones fisiológicas normales y patológicas) (Sibony O. y Cols., 1994). En muchos casos, la presencia de una alta variabilidad en la frecuencia cardíaca es signo de buena adaptabilidad e implica que el individuo tiene mecanismos de control autonómico que funcionan adecuadamente, a diferencia de aquellos individuos cuya VFC es baja (Soares-Miranda L., 2009). Estos a menudo demuestran una adaptabilidad insuficiente y anormal del SNA, que evidencia un mal funcionamiento fisiológico; es decir, la actividad de este sistema juega un papel sustancial en las adaptaciones fisiológicas de la circulación a los cambios de la actividad del ser humano (Soares-Miranda L., 2009).

Se considera entonces que la VFC es una función de la acción sinérgica entre dos ramas del SNA, las cuales actúan mediante mecanismos neurales, humorales y fisiológicos, con el fin de mantener las funciones cardiovasculares en forma óptima.

Ésta es usualmente analizada en los dominios de frecuencia y tiempo (Sadock B.J., 2009). De igual manera, el análisis de VFC tiene gran importancia clínica en el análisis de pacientes después de

haber sufrido infarto, en donde se ha visto que una VFC anormal incrementa el riesgo de mortalidad cardiaca (Huikuri H.V., 1995). A través de los métodos lineales y no lineales es posible extraer información neural y fisiológica sobre mecanismos que actúan sobre el corazón (Huikuri H.V., 1995). A continuación se describen los métodos más empleados para el análisis de la VFC.

### **2.5.1 Métodos para evaluar la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca.**

Las variaciones en los periodos cardiacos consecutivos pueden ser evaluadas por varios métodos, ya sean métodos en el dominio del tiempo, métodos en el dominio de la frecuencia, métodos fractales, entre otros (Task Force, 1996).

#### **Métodos en el dominio del tiempo.**

Estos métodos son la manera más simple de evaluar la VFC e involucran análisis estadísticos de los datos, entre estos métodos se encuentran:

**SDNN (ms):** Desviación estándar de todos los intervalos RR identificados en el electrocardiograma.

**SDANN (ms):** Desviación estándar de los promedios de intervalos RR de segmentos de 5 minutos en un registro de largo plazo.

**Índice SDNN (ms):** Promedios de las desviaciones estándar de los intervalos RR de segmentos de 5 minutos en un registro de largo plazo.

**RMSSD (ms):** Raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias cuadráticas entre intervalos RR adyacentes. A nivel fisiológico este parámetro refleja la modulación autonómica predominantemente a nivel vagal; es más estable y recomendable respecto a otros similares (Sztajzel J., 2004). Así mismo, no requiere de longitudes de datos muy extensas para poder estimarlo adecuadamente (McNames J. y Cols., 2003).

**NN50:** Número de diferencias entre intervalos RR adyacentes, mayores de 50 ms.

**pNN50 (%):** En particular se define como el porcentaje de diferencias absolutas en intervalos RR consecutivos que son mayores a 50 milisegundos (Mietus, J. E. y Cols., 2002).

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

Con el análisis espectral se obtiene una representación en el que se cuantifican los componentes, en frecuencia y amplitud, de una señal compleja. De igual manera se analiza el tacograma (o serie de tiempo de intervalos cardiacos consecutivos) y se obtienen las diferentes

bandas espectrales que pueden corresponder a variables fisiológicas determinadas (Gallo, J.A y Cols., 1999; Widdicombe J. y Cols., 2001; Zaza A. y Cols, 2001).

El análisis espectral puede realizarse utilizando diversas estimaciones matemáticas, entre los cuales los más conocidos son los métodos paramétricos (ARMA, ARMAX, BJ, Yule Walker) y los no paramétricos (transformada discreta de Fourier). El análisis espectral descompone el tacograma, para obtener las bandas espectrales de alta frecuencia (HF), relacionados con el tono parasimpático, la de baja frecuencia (LF), relacionado con la modulación tanto simpática como parasimpática y la de muy baja frecuencia (VLF) vinculada a influencias hormonales, vasomotoras y termorreguladoras y también a la influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Gallo, J.A y Cols., 1999, Task Force, 1996), (Tabla 1).

**Tabla 1.** Mediciones en el dominio de la frecuencia de la VFC. Análisis en registro de corta duración (5 minutos). \*Tabla de acuerdo a Task Force, 1996.

Variable	Unidades	Descripción	Rango de frecuencia
<b>Potencia total 5 minutos</b>	ms <sup>2</sup>	Varianza de los intervalos RR	< 0.4 Hz
<b>VLF</b>	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango VLF	< 0.04 Hz
<b>LF</b>	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango LF	0.04-0.15 Hz
<b>LF Normalizadas</b>	nu	Potencia LF en unidades normalizadas LF (Potencia total – VLF) x 100	
<b>HF</b>	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango HF	0.15-0.4 Hz
<b>HF Normalizada</b>	Un	Potencia HF en unidades normalizadas HF (Potencia total – VLF) x 100	
<b>LF/HF</b>		Relación LF (ms <sup>2</sup> ) / HF (ms <sup>2</sup> )	

ms= milisegundo; nu= unidades normalizadas

VLF = Banda de muy baja frecuencia; LF = Banda de baja frecuencia;

HF= Banda de alta frecuencia (acrónimos en inglés)

**Métodos fractales.** El término de fractalidad (Eke, A. y Cols., 2002) está asociado con objetos geométricos que pueden fragmentarse, los cuales satisfacen la propiedad de autosimilitud o

autoafinidad, que significa que el objeto se conforma por partes que son similares (estadísticamente) al objeto completo. El objetivo del análisis fractal (Eke, A. y Cols., 2002) es identificar la autoafinidad de la serie de tiempo, es decir, la existencia de fluctuaciones estadísticamente similares en diferentes escalas temporales misma que puede ser sugerida por la cuantificación de exponentes de escalamiento. Entre estos, se pueden mencionar el método de correlación de ley de potencias, que a partir del espectro *log-log*, cuantifica el exponente  $\beta$ ; el método de Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (DFA) que cuantifica los exponentes  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , así como los métodos de análisis multifractal (Bassingthwaighte y Cols., 1994, Goldberger y Cols., 2002).

### **2.5.2. Estudios de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca durante el embarazo.**

En varios estudios, los cambios en las fluctuaciones de la serie RR, o VFC, se han analizado para evaluar la condición autonómica de las mujeres embarazadas. Así, uno podría esperar que las adaptaciones autonómicas para cumplir los requisitos hemodinámicos del embarazo cambien el comportamiento de las fluctuaciones RR. De hecho, algunos autores han identificado los cambios del embarazo en las fluctuaciones RR asociados principalmente con la compresión aórtica-caval hacia el final de la gestación, que se considera que causa un aumento de la influencia simpática en la circulación. (Kuo C.D. y Cols., 2000).

Básicamente estos cambios pueden identificarse, entre otros métodos, por medio de la cuantificación de la potencia espectral o mediante la evaluación de la estructura de las fluctuaciones de la serie RR a lo largo de diferentes escalas, a través del uso de los exponentes fractales. Recientemente, Yeh y Cols. encontraron que las fluctuaciones de la serie RR en el mujeres embarazadas implican menor magnitud y un exponente fractal de escalamiento aumentado a corto plazo ( $\alpha_1$ ), en comparación con los datos recolectados tres meses después del parto, que vuelven a mostrar valores similares a los controles de mujeres no embarazadas (Yeh y Cols., 2009). Pero según lo estudiado por M.A. Peña, la falta de cambios en los exponentes de escalamiento  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$  en mujeres embarazadas de bajo riesgo, proporcionan pruebas de que la dinámica cardíaca a corto plazo no se ve comprometida a lo largo de la gestación. Además M.A. Peña encontró que dados los cambios de  $\alpha_{1(MAG)}$ , la complejidad de los mecanismos implicados en la regulación cardíaca de las mujeres embarazadas parece aumentar a partir de la mitad del embarazo (Peña M.A., 2011).

Cabe mencionarse que los exponentes de escalamiento en la descomposición de signo y magnitud de las series de la frecuencia cardíaca reflejan la no linealidad y direccionalidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (Ashkenazy Y. y Cols., 2003), tal como se profundizará en los siguientes apartados.

### 2.5.3 Fractalidad en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca.

Uno de los primeros resultados importantes en el estudio de series de tiempo RR de larga duración es el reportado por Kobayashi y Mushu en 1982. Ellos estudiaron el espectro de potencias de una serie RR, el cual se obtiene al aplicar una transformada discreta de Fourier (FFT) a la serie original y graficando los módulos de los coeficientes de la transformada en función de la frecuencia. Lo que se encuentra es una ley de potencia con exponente de escalamiento espectral compatible con la unidad. A este comportamiento se le llama ruido  $1/f$  y se le considera una señal clara de que existen correlaciones de largo alcance en la señal e inclusive auto-afinidad (Contreras G., 2007; Kobayashi, M. Mushu, T., 1982). Como respuesta o evidencia de un sistema complejo, el ritmo cardiaco normal tiene características fractales, es decir, la estructura del ritmo tiene propiedades de auto-afinidad al ser medida en distintas escalas temporales (Goldberger A.L., 1996), cuya manifestación se modela a través de una ley de potencia del tipo  $1/f$  como ya se describió anteriormente.

Se han desarrollado métodos fractales como complemento a los métodos convencionales para analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (Pikkujamsa, S. M. y Cols, 1999; Huikuri, H. V. y Cols., 2000). Se considera en particular que el método DFA (por las siglas en inglés *Detrended Fluctuation Analysis*) permite la distinción entre las fluctuaciones complejas intrínsecas al sistema nervioso, involucradas en las acciones vitales del cuerpo humano y las de origen en efectos del medio ambiente, que también influyen en el ritmo cardíaco (Peng C.K., y Cols. 1995). Particularmente, Pikkujamsa en el año 1999 estudió la fractalidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en niños, encontrando que son semejantes a la de adultos jóvenes. Posteriormente Huikuri en el año 2000 utilizó el análisis fractal como una herramienta de pronóstico en pacientes con insuficiencia en el ventrículo izquierdo después de un infarto agudo al miocardio.

Las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca involucran correlaciones en ley de potencia a diferentes escalas de tiempo, que dejan de ser válidas bajo condiciones patológicas (Goldberger A.L., 2002; Peng, C.K. y Cols., 1995). Así, entre el tiempo y los métodos de frecuencia, el análisis de fluctuación sin tendencia (DFA) se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada para explorar la estructura de correlaciones en estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (Pikkujamsa, S. M y Cols., 1999; Bardet J.M., Kammoun I., 2007).

El principal objetivo del método DFA aplicado a la VFC es el extraer la estructura de escalamiento en las fluctuaciones intrínsecas a fin de permitir el análisis de la variabilidad de las señales asociadas mayormente al control autónomo (Peng et al., 1995).

#### 2.5.4. Método de análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA).

El análisis de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca con métodos novedosos, tales como los métodos basados en la teoría del caos y de sistemas no lineales, ha recibido reciente interés (Huikuri H.V. y Cols., 2009). Estudios observacionales han sugerido que algunos índices fractales que describen la dinámica del ritmo cardíaco, como los exponentes de escalamiento fractal, pueden proporcionar información pronóstica útil en diversas situaciones clínicas y tienen mejor reproducibilidad que la de los índices tradicionales (Huikuri H.V. y Cols., 2009). Por ejemplo, el exponente de escalamiento fractal ( $\alpha_1$ ) del corto plazo, obtenido por el método DFA, ha demostrado ser útil para predecir eventos cardiovasculares fatales en diversas poblaciones (Huikuri H.V. y Cols., 2009). Existen otros índices no lineales que también proporcionan información sobre las características de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca, pero su utilidad clínica no ha sido aún establecida (Huikuri H.V. y Cols., 2009). Estos índices son un área fructífera para la investigación, puesto que se necesita ampliar nuestro conocimiento sobre el comportamiento de oscilaciones cardiovasculares en condiciones saludables, así como en estados de enfermedad (Huikuri H.V. y Cols., 2009).

Por todo esto, los métodos fractales (Peng, C.K. y Cols., 1995; Walleczek, J. y Cols., 2000) se han desarrollado como complemento a los métodos convencionales (Pikkujamsa, S. M y Cols , 1999; Huikuri, H. V. y Cols. , 2000) con el fin de revelar características intrínsecas y alteraciones que de otra manera no podrían ser identificadas. Por ejemplo, el método DFA, el cual es una modificación al análisis de la raíz cuadrática media de las fluctuaciones, permite la detección de correlaciones a largo plazo que se encuentran ocultas en series de tiempo no estacionarias y evita detecciones de aparentes correlaciones a largo plazo que son artefactos de un comportamiento no estacionario (Peng, C.K y Cols., 1995 ,1999; Eke, A. y Cols., 2002). En éste los intervalos completos de series RR o segmentos se integran o acumulan por:

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_{ave}] \quad (1)$$

Donde  $Y(k)$  es el k-ésimo valor que resulta de la integración de ( $k= 1, 2, \dots, L$ ).  $RR(i)$  es el i-ésimo intervalo RR,  $RR_{ave}$  es la media de la serie RR original completa o segmentos de longitud L. El

objetivo de integrar la serie de tiempo original es obtener un perfil para resaltar la auto-afinidad sin las restricciones dimensionales inherentes.

Posteriormente se miden las características en la ordenada de la serie de tiempo. Para lo cual, la serie de tiempo integrada se divide en segmentos de igual longitud,  $n$ .

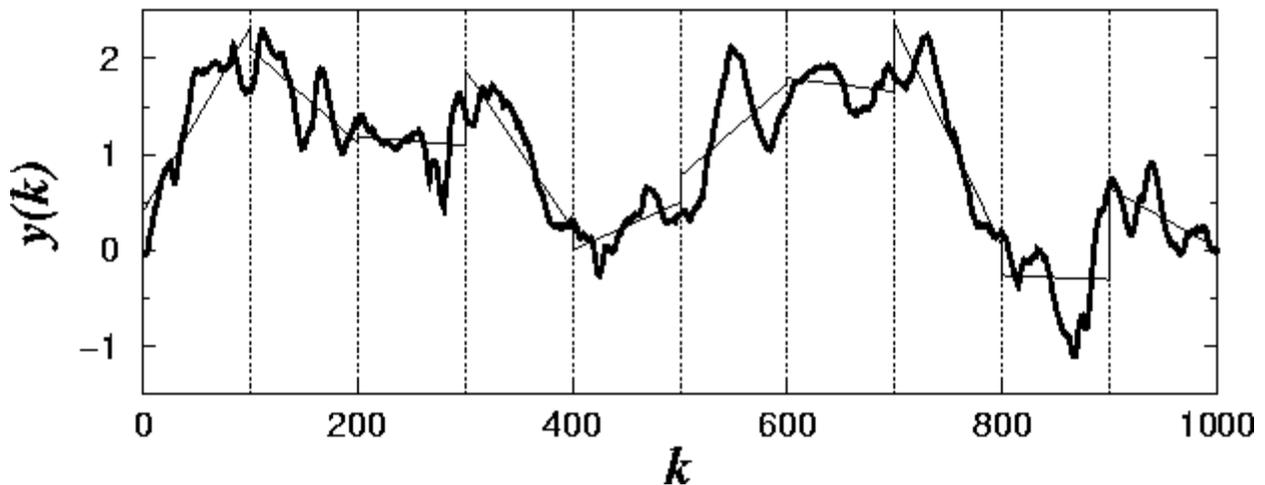
Para determinar la tendencia en cada segmento de longitud  $n$ , se ajustan las variaciones a una recta (por el método de mínimos cuadrados) o a un polinomio de orden mayor. Los valores del segmento de ajuste están dados por  $Y_n(k)$ .

Después se eliminan las tendencias en la serie de tiempo integrada,  $Y(k)$ , al restarle la tendencia local  $Y_n(k)$ , en cada segmento.

Para la serie completa con segmentos de longitud  $n$  sin tendencia, se calcula la amplitud de las fluctuaciones de la serie de tiempo integrada (su valor RMS) por medio de:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L [Y(k) - Y_n(k)]^2} \quad (2)$$

Este cálculo se repite sobre las escalas de tiempo (tamaño de los segmentos) para dar la relación entre  $F(n)$  y el tamaño del segmento  $n$ . Es de esperarse que  $F(n)$  se incremente conforme la longitud  $n$  del segmento sea mayor (Figura 15).



**Figura 15.** La serie de tiempo integrada:  $Y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_{ave}]$ , donde  $RR(i)$  es el  $i$ -ésimo intervalo RR. Los puntos verticales representan una ventana de  $n=100$ , y la línea sólida representa la tendencia en cada ventana. (Figura tomada de PhysioNet, Detrended Fluctuation Analysis (DFA), recuperada al día 07 de febrero de 2013).

La relación existente (gráfica log-log) entre las fluctuaciones  $F(n)$  y la escala de tiempo o ventana  $n$  se ajusta aproximadamente por un modelo lineal:

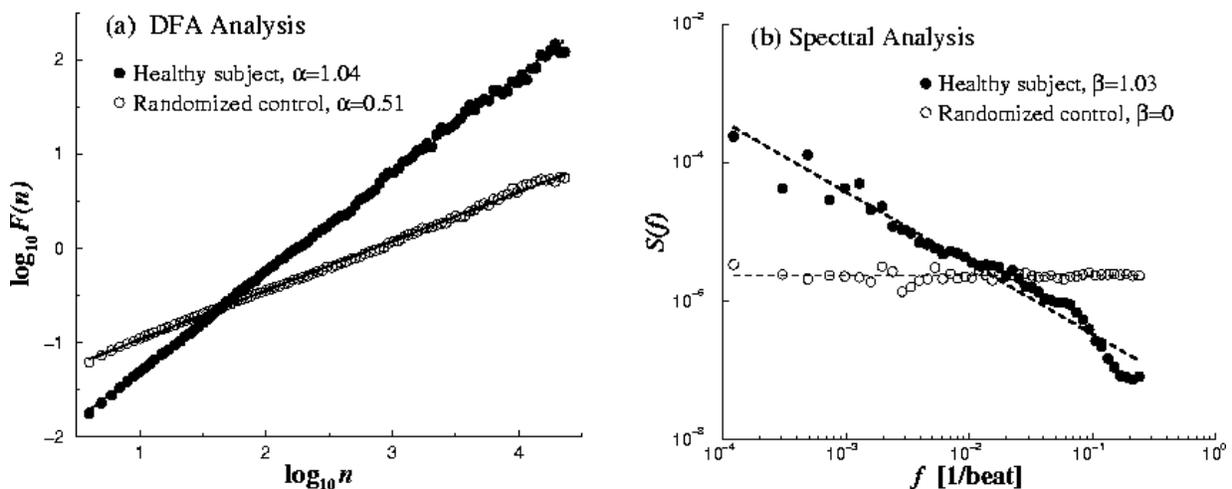
$$F(n) \sim n^\alpha \quad (3)$$

Dicha relación lineal en la gráfica de  $\log F(n)$  vs  $\log(n)$  sugiere la presencia de auto-afinidad en las fluctuaciones, la pendiente de la recta es el exponente fractal  $\alpha$ , (parámetro o exponente de escalamiento).

Si la pendiente resultante o el exponente de escalamiento  $\alpha$  es: a) igual a 0.5 indica existencia de ruido blanco y la ausencia de correlaciones de largo plazo; b)  $0.5 < \alpha < 1$  refleja un comportamiento de un proceso que tiene correlaciones de largo plazo o inclusive fractalidad; y c)  $\alpha > 1$ , indica la existencia de correlaciones pero que no necesariamente siguen una ley de potencia o presentan un comportamiento estocástico (Peng et al., 1995).

En el caso de las FFC normalmente se determina el exponente fractal  $\alpha$  para dos regiones de la gráfica, un exponente fractal  $\alpha_1$  corresponde al corto plazo con tamaño de la ventana entre 4 a 11 latidos,  $4 \leq n \leq 11$ , y un segundo exponente fractal  $\alpha_2$  para ventanas con más de once latidos,  $n > 11$ . Cabe mencionar que el exponente de escalamiento  $\alpha_1$  presenta cambios debido al tamaño del registro. Dicho exponente se ha validado para obtenerse a partir de registros de corta duración (5-10 minutos con al menos 300 muestras) (Peña M.A., 2009).

### Scaling Analyses of the Healthy Heartbeat



**Figura 16.** Análisis escalado para dos cardiogramas de 24 horas de duración. Los círculos negros representan datos de un sujeto sano, mientras que los círculos blancos indican series generadas artificialmente a partir de datos aleatorios. (a) Gráfica de  $\log F(n)$  vs.  $\log(n)$  del análisis DFA. (b) Análisis espectral de Fourier. (Figura tomada de PhysioNet, Is the Healthy Human Heartbeat Fractal?, recuperada al día 28 de enero de 2013).

El análisis de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca con métodos para el estudio de la dinámica de sistemas, tales como los métodos basados en la teoría del caos y de sistemas no lineales, han resultado de relevancia (Huikuri H.V. y Cols., 2009). Así, algunos estudios observacionales han sugerido que algunos índices no lineales que describen la dinámica del ritmo cardíaco, como los exponentes de escalamiento fractal, pueden proporcionar información pronóstica útil en diversas situaciones clínicas y tienen mejor reproducibilidad que la de los índices tradicionales (Huikuri H.V. y Cols., 2009).

Los dos exponentes de escalamiento  $\alpha_1$  (4 a 11 latidos) y  $\alpha_2$  (>12 latidos) a corto y a largo plazo respectivamente que se pueden obtener con DFA para el análisis de las fluctuaciones RR son potencialmente útiles para poder distinguir entre series de tiempo normales y patológicas (Peng, C.K. y Cols., 1995; Huikuri, H. V , 2000; Kalon, K. y Cols., 1997; Saermark, K. y Cols., 2000). Tal como se ha mencionado el exponente  $\alpha_1$  ha demostrado, entre todos los métodos tradicionales de análisis de la VFC, ser el mejor parámetro para predecir mortalidad en pacientes con función ventricular izquierda disminuida. El comportamiento del exponente fractal  $\alpha_1$  se encuentra vinculado con los mecanismos de control de corto plazo del sistema de control cardiovascular, como pueden ser los relacionados con el SNA, mientras que el exponente fractal  $\alpha_2$  se asocia con los mecanismos de largo plazo del sistema de control cardiovascular (Peng C.K. y Cols. ,1995; Huikuri H. V , 2000; Kalon, K. y Cols., 1997; Saermark K. y Cols., 2000), (Figura 16).

Así mismo, se ha visto que propiedades fractales alteradas de las series de fluctuaciones RR preceden a un evento de fibrilación ventricular, circunstancia de relevancia en el ámbito clínico ya que incluso los índices tradicionales de VFC no llegan a presentar valores anormales (Mäkikallio T.H. y Cols., 1999). Otros estudios sugieren que el comportamiento fractal de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca humana está determinado por las acciones del control simpático y parasimpático, ya que se ha encontrado que una dinámica aleatoria en las FFC está vinculada a una coactivación simpática/parasimpática y así mismo a una pérdida de la fractalidad. En contraste, cambios en la regulación autonómica, por ejemplo, un actividad parasimpática disminuida en el momento que se presenta una actividad simpática aumentada provoca un cambio en la dinámica de las FFC hacia un comportamiento mayormente fractal (Tulppo M.P. y Cols., 2005).

#### **2.5.4.1. Exponentes de escalamiento de magnitud y signo.**

En estudios recientes, se ha encontrado que las fluctuaciones tienen un comportamiento dinámico que podría ser caracterizada por medio de dos componentes, magnitud (valor absoluto) y

signo (dirección). Estas dos cantidades reflejan las interacciones subyacentes en un sistema (Ashkenazy Y. y Cols., 2003).

Las correlaciones positivas en las series de magnitud (es decir un  $\alpha_{1(MAG)} > 0.5$ ) ha mostrado ser un marcador fiable de propiedades no lineales (complejidad), mientras que el exponente de signo  $\alpha_{1(SIGN)}$  provee información con respecto a la organización temporal de las series originales en relación a la forma en que los incrementos se alternan (direccionalidad) , indicando si un incremento positivo o negativo es más probable que ocurra dado un incremento actual, y se encuentra relacionado con las propiedades lineales de escalamiento de la serie original (Ashkenazy Y. y Cols., 2003).

Por otro lado, se sabe que las series de magnitud exhiben comportamiento correlacionado en sujetos sanos y las series de signo presentan un comportamiento anticorrelacionado para series menores a 100 latidos; para escalas más grandes de 100 latidos las series de signo pueden perder las correlaciones. Los exponentes  $\alpha_{1(MAG)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$  podrían ayudar a distinguir entre grupos sanos y patológicos (Ashkenazy Y. y Cols., 2003).

La utilización de la descomposición de signo y magnitud en las series de la frecuencia cardiaca podría ayudar a sugerir un regla dinámica para incrementos de la frecuencia cardiaca sanos (un incremento en las fluctuaciones en una dirección positiva es probable que sea seguido por un incremento en la dirección opuesta). Estos exponentes podrían ser usados para propósitos de diagnóstico, debido a que la descomposición en series de magnitud y tiempo reflejan aspectos de la regulación autonómica (Ashkenazy Y. y Cols., 2003).

A continuación de describen una serie de estudios en donde se han implementado los exponentes de magnitud y signo en un contexto clínico.

Al aplicar dicha técnica para comparar un grupo de sujetos con insuficiencia cardiaca con un grupo de sujetos sanos, encontraron que el exponente de escalamiento de signo de corto plazo  $\alpha_{1(SIGN)}$  disminuyó (es decir, presentó una fuerte anticorrelación) de manera significativa en pacientes con insuficiencia cardiaca. Esto lo relacionaron con una perturbación del control vagal. Por otra parte el exponente de escalamiento de largo plazo de magnitud ( $\alpha_{2(MAG)}$ ) también disminuyó de manera significativa, y lo vincularon con la pérdida de no linealidad que fue relacionado con un daño de los mecanismos de retroalimentación de la regulación cardiaca neurohormonal (Ashkenazy Y. y Cols., 2003). Esta técnica también se ha empleado para evaluar el ritmo cardiaco de sujetos sanos durante sueño y vigilia, así como en las diferentes etapas del sueño que van desde el sueño ligero, seguido del sueño profundo, y por último el sueño con movimiento rápido de los ojos (REM). Las correlaciones

de largo plazo en la dinámica cardiaca cambian entre los periodos de vigilia y sueño (Ivanov y Cols., 1999), indicando diferentes regímenes de regulación neuroautonómica intrínseca de la dinámica cardiaca, la cual puede activarse o deprimirse con los ritmos circadianos.

También se han implementado el uso de los exponentes de magnitud de signo en otros estudios de caracterización de las fases del sueño, en donde se encontró una fuerte anticorrelación en la direccionalidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en el sueño profundo, menor en el sueño ligero y aún menor en el sueño REM. También se identificó que los valores durante el sueño REM son muy parecidos a los valores de magnitud y signo encontrados en sujetos despiertos. Sus resultados sugieren que las propiedades no lineales de la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca se ven incrementadas durante el sueño REM y que es posible a partir de los exponentes de magnitud y signo distinguir entre las diferentes etapas del sueño (Kantelhardt J.W y Cols., 2002).

Schmitt y Cols. en el 2009 realizaron también un estudio durante las etapas del sueño, en el que compararon los exponentes de escalamiento de sujetos jóvenes con adultos mayores sanos. El patrón de comportamiento de los exponentes de escalamiento es muy similar al encontrado por Ivanov y Cols, 2003, lo que indicó que la influencia de la regulación del sueño sobre la actividad cardiaca no cambia con la edad. El exponente de escalamiento de magnitud  $\alpha_{1(MAG)}$  fue ligeramente menor en las personas mayores.

Sin embargo, sus diferencias entre vigilia/sueño REM y sueño ligero/sueño profundo son mayores que las diferencias causadas por la edad. Esto indica que la influencia de la regulación del sueño sobre la no linealidad, medida por el exponente de magnitud  $\alpha_{1(MAG)}$ , es más fuerte que el efecto de la edad en sujetos sanos, sin embargo durante todas las etapas del sueño estudiadas, tanto en adultos como en jóvenes, se conservó un comportamiento no lineal, es decir  $\alpha_{1(MAG)} > 0.5$ . El exponente de signo  $\alpha_{1(SIGN)}$ , que muestra los cambios más significativos entre etapas, fue más alto (es decir, menos anticorrelacionado) para los jóvenes en vigilia, y sueño REM ligero, siendo casi iguales en sueño profundo (Schmitt y Cols., 2009; Kantelhard y Cols., 2002).

Para el cálculo de los exponentes de magnitud y signo, se sigue el siguiente procedimiento propuesto por Ashkenazy Y. y Cols., 2003:

Cualquier serie de tiempo a largo plazo  $X_t$  puede ser descompuesta en dos diferentes sub-series formadas por la magnitud y el signo de los incrementos (Figura 17).

Se aplica análogamente el método DFA como se describió en la sección anterior para encontrar correlaciones en las series de signo y magnitud.

El análisis de correlación de la descomposición de magnitud y signo consiste en los siguientes pasos:

(i) Dada una serie de tiempo  $x_i$ , se crea la serie de incrementos  $\Delta X_i = x_{i+1} - x_i$

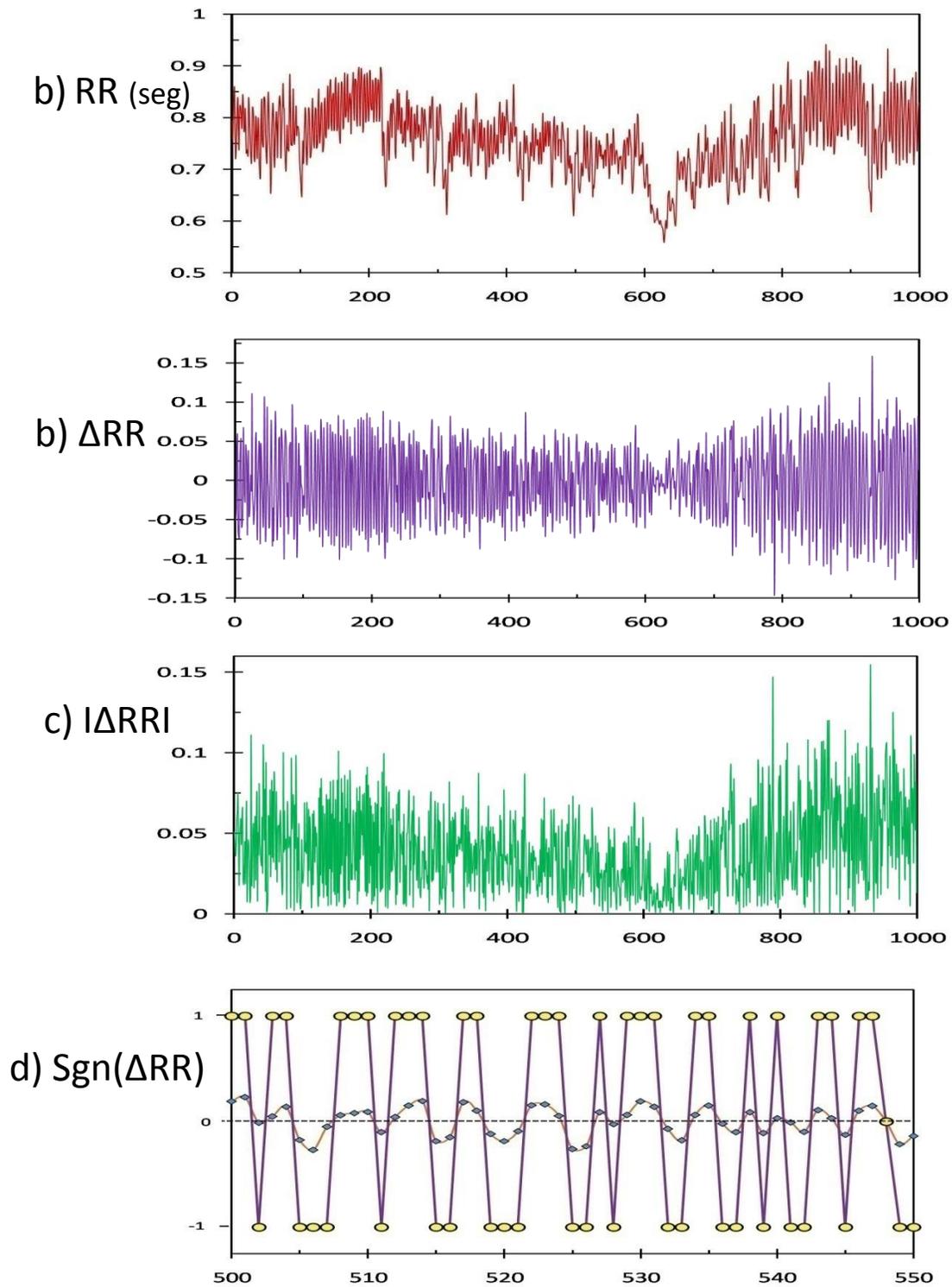
(ii) La serie de incrementos se descompone en series de magnitud  $|\Delta X_i|$  y series de signo  $\text{sgn}|\Delta X_i|$ .

(iii) Se elimina la tendencia al restar a las series de magnitud y signo su respectiva media.

(iv) Debido a las limitaciones en la precisión del método DFA para estimar los exponentes de escalamiento de series anticorrelacionadas (con exponente de escalamiento  $\alpha < 0.5$ ), primero se integran las series de magnitud y signo. Las series integradas son en consecuencia correlacionadas y sus exponentes de correlación pueden ser estimados precisamente usando el método DFA.

(v) Se aplica el método DFA.

(vi) Para obtener los exponentes de escalamiento de magnitud y signo de las series, se calcula la pendiente de  $F(n)/n$  de una gráfica *log-log*. Se usa una función de fluctuación normalizada  $F(n)/n \sim n^{\alpha-1}$  para compensar la integración realizada en el paso (iv), esto posibilita interpretar los resultados en el nivel de las series de incremento  $\Delta X_i$ ,  $|\Delta X_i|$ , y  $\text{sgn}|\Delta X_i|$  en lugar del nivel de las series integradas.



**Figura 17.** Análisis DFA de magnitud y signo. a) Una muestra de 1000 intervalos RR de una mujer embarazada en la semana 37 de gestación. b) La serie de incrementos ( $\Delta RR$ ) de la serie de tiempo mostrada en a). c) La serie de magnitud ( $I\Delta RRI$ ) de la serie de la Figura en a). d) La serie de signo ( $Sgn(\Delta RR)$ ), (Imagen extraída de Peña M.A., 2012).

# Capítulo III

## METODOLOGÍA

### 3.1. Población de estudio y criterios de inclusión/exclusión.

La población de estudio comprendió a 30 mujeres mexicanas jóvenes bajo consentimiento informado con una buena conclusión del embarazo (Anexo II y III: Carta informativa y Carta de consentimiento informado respectivamente), atendidas en el Centro de Investigación Materno Infantil del grupo de estudios al nacimiento (CIMIGen) ubicado en la delegación Iztapalapa en la Ciudad de México. Previo a cada registro se les preguntó a las participantes su edad, semanas de gestación y lugar de origen, luego se procedió al registro de su ECG. Posteriormente a éste, se hizo una revisión en los expedientes clínicos para obtener los siguientes datos: peso en la primera consulta; talla materna; historial reproductivo; APGAR de 5 minutos; peso al nacer; Capurro; Silverman; número de contracciones en diez minutos; borramiento y dilatación del cérvix durante el trabajo de parto; hora de inicio de trabajo de parto y hora de alumbramiento; desenlace (parto o cesárea) y algunos estudios de laboratorio. Los criterios de inclusión/eliminación que se consideraron fueron los siguientes:

#### Criterios de inclusión:

- Intervalo de edad entre 18-35 años: Puesto que niñas adolescentes menores de 18 años y mujeres mayores de 35 son consideradas como embarazos de riesgo (UNICEF, 2010).
- Embarazo a término: En general, el nacimiento de niños con bajo peso se corresponde con la edad gestacional pretérmino (antes de las 37 semanas de embarazo), y se asocia a procesos en los que existe incapacidad por parte del útero para retener el feto, interferencias con el embarazo, desprendimiento precoz de la placenta, o estímulos que produzcan contracciones uterinas intensas y efectivas (G. J. Peraza Roque y Cols., 2001).
- Durante la primera y segunda etapa del trabajo de parto.
- Residentes en el Distrito Federal y Área Metropolitana.
- Sin complicaciones reportadas durante el transcurso del embarazo.
- Sin anestesia epidural administrada durante el registro.

#### Criterios de eliminación:

- APGAR de recién nacido de 5 minutos menor a 7 puntos, puesto que se considera adecuado para un al recién nacido la calificación de APGAR de 7 o más (NOM-007-SSA2-1993).

- Peso al nacer: Inferior a 2500 g, ya que constituye un indicador de riesgo importante acerca de la morbi-mortalidad infantil y perinatal, sobre todo en países en vías de desarrollo; y uno de los indicadores más útiles para evaluar los resultados de la atención prenatal, las perspectivas de supervivencia infantil y la salud del niño durante su primer año de vida. Es un indicador que refleja también la calidad del control prenatal recibido por la madre (OMS, 2011).
- Productos con malformaciones congénitas.
- Registro de ECG con artefactos que impidan la detección del complejo QRS.

### **3.2. Protocolo de registro.**

Una vez obtenido el consentimiento informado, se realizó un electrocardiograma materno con una duración aproximada de 1 a 3 horas en mujeres en trabajo de parto en posición semi-fowler, puesto que el proceso fue ambulatorio de acuerdo a los lineamientos de parto humanizado de CIMIGen. Se identificó el trabajo de parto de acuerdo al siguiente criterio clínico: presencia de contracciones uterinas bien establecidas y dilatación del cérvix. Los datos se clasificaron en dos grupos: un grupo involucró segmentos en donde la actividad uterina estuvo presente (de 3 a 5 contracciones en 10 minutos) (LAB\_CON) y otro grupo en donde hubo ausencia o escasa actividad uterina (LAB\_NCON). Cabe mencionarse que fue administrada oxitocina a todas las mujeres estudiadas para regularizar la actividad uterina, de acuerdo al protocolo seguido en CIMIGen. Por comparación se incluyó como control un tercer grupo previamente estudiado por Peña M.A (Peña M.A, 2011) de mujeres en tercer trimestre de embarazo (TRD) sin ninguna manifestación de encontrarse en trabajo de parto.

Para la adquisición del ECG abdominal en trabajo de parto se utilizó el sistema de adquisición MONICA AN24 (Anexo IV: Especificaciones técnicas del sistema de adquisición MONICA AN24), que es un dispositivo portátil que permite realizar electrocardiografía abdominal de manera no invasiva; así como desplegar parámetros fisiológicos tales como: Frecuencia Cardíaca Materna (FCM), Frecuencia Cardíaca Fetal (FCF), movimientos maternos y contracciones uterinas (UC) a partir de una estimación histerográfica mediante 5 electrodos colocados en el abdomen materno (Miller J. y Cols. 2008).

Antes de la colocación de los electrodos, se limpió la piel con alcohol y se realizó un raspado con papel abrasivo en el lugar de colocación de los electrodos. Se logró que la impedancia de la piel fuera inferior a 5 k $\Omega$ , puesto que el sistema MONICA AN24 cuenta con un sistema de seguridad que impide la realización del registro si no se tiene una impedancia menor a este valor.

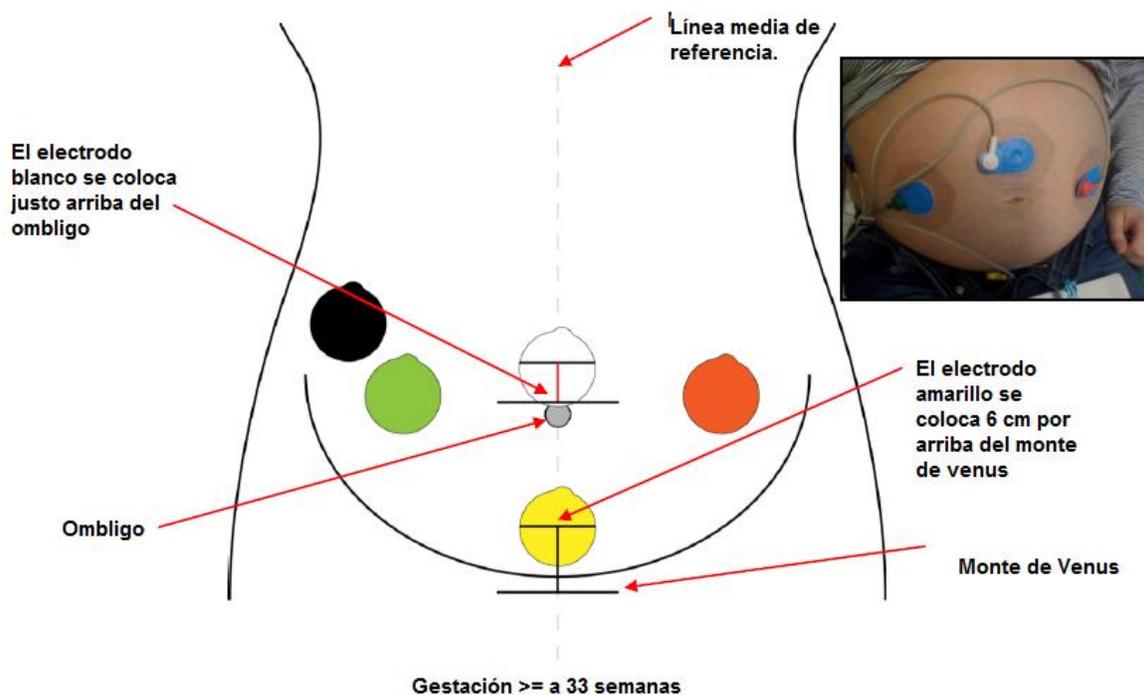
Este dispositivo tiene 3 derivaciones para ECG, están dadas por los conectores de colores naranja, blanco y verde. Estos 3 canales tienen un punto de conexión en común que es el conector amarillo, finalmente el conector negro es la tierra (derivación bipolar) (Manual de operación del sistema de adquisición MONICA AN24, 2009). Teniendo en cuenta esta información, se colocaron sobre el abdomen materno electrodos desechables (marca AMBU) de una forma estandarizada (Figura 18) de acuerdo al manual del dispositivo, esto fue independiente de la posición fetal. La colocación fue la siguiente:

**Conector amarillo:** El electrodo se coloca en la línea media, justo encima de la sínfisis púbica.

**Conector blanco:** El electrodo se coloca por arriba del ombligo en gestantes a término.

**Conectores verde y naranja:** Los electrodos se colocan en la parte izquierda y derecha del abdomen de la madre, están posicionados para formar un diamante como se observa en la Figura 18.

**Conector negro:** Es el electrodo de referencia, se coloca cercano al electrodo verde, aunque su posición exacta no es crítica.

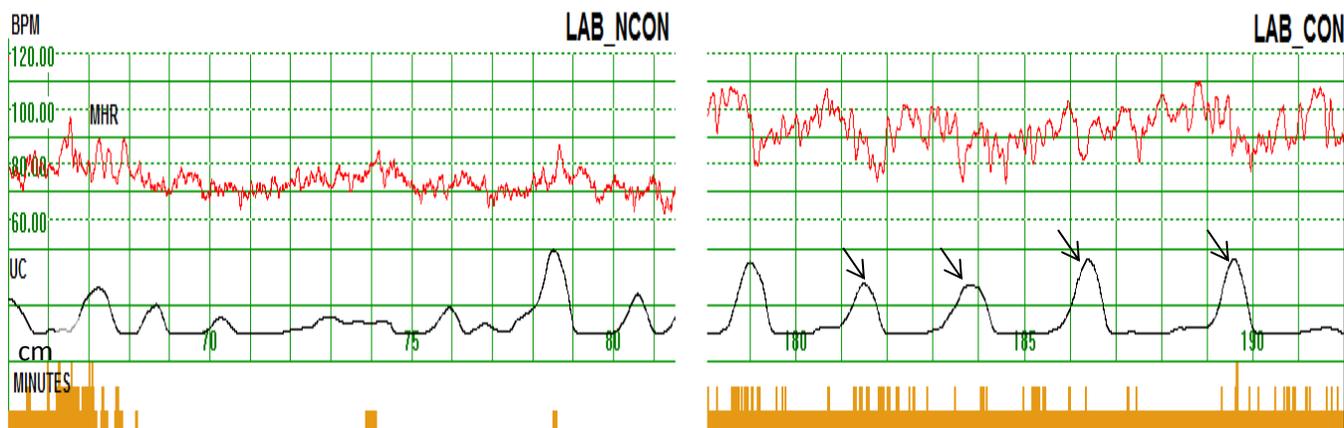


**Figura 18** Forma de colocación de los electrodos en el abdomen materno y dispositivo MONICA AN24 para gestaciones mayores a 33 semanas (Imagen extraída de Manual de operación del dispositivo MONICA AN24, 2009).

### 3.3. Selección de segmentos de ECG materno.

Al término de cada registro se trasladaron los datos a una computadora para su manipulación. Se tomaron segmentos de 10 minutos de los electrocardiogramas, estos segmentos se clasificaron de dos maneras distintas: En un grupo se tenía contracciones uterinas bien establecidas (LAB\_CON), que involucró segmentos en donde se presentó actividad uterina “visible” (tres o más contracciones en diez minutos, buena intensidad y regularidad de las contracciones). El segundo grupo se seleccionó cuando no se presentó o hubo escasa actividad uterina y se denominó grupo de “Escasa actividad uterina” (LAB\_NCON) o grupo de referencia. Esta elección se realizó mediante el software de MONICA DK, que despliega en pantalla valores de FCM, actividad uterina y movimientos maternos (Figura 19). Debido a que los movimientos maternos podrían modificar la dinámica cardiaca, se procuró que los segmentos seleccionados mostraran poca o nula actividad física de acuerdo a la información de un acelerómetro en el dispositivo. Para asegurarnos que el segmento seleccionado tuviera más posibilidades de ser una verdadera contracción, se observó que en el momento en que se eligiera el segmento de ECG, la FCM mostrará un aumento, debido que durante las contracciones uterinas bien establecidas los ajustes hemodinámicos en general involucran una compensación del gasto cardiaco (Robson S.C., 1987; Söhnchen N. y Cols., 2011).

Cabe mencionarse que se consideró que todas las mujeres estudiadas estaban en trabajo de parto de acuerdo a distintas variables fisiológicas y de acuerdo al criterio clínico: presencia de contracciones, borramiento del cuello uterino y dilatación.



**Figura 19.** Registro de Frecuencia Cardiaca Materna (MHR por sus siglas en inglés respectivamente) durante el trabajo de parto. Se incluyeron segmentos de 10 minutos de los grupos LAB\_CON Y LAB\_NCON de la misma paciente. En la gráfica también se presenta una señal estimada de actividad uterina a partir del ECG (UC), en la parte inferior se observan marcas verticales obtenidas a través de un acelerómetro que sugieren la presencia de movimientos maternos, los cuales ayudaron a seleccionar los segmentos. Las flechas indican la presencia de contracciones uterinas bien establecidas. El software MONICA DK, permite visualizar los canales de ECG abdominal.

Cabe mencionarse que para la selección de los segmentos de LAB\_CON, a parte del criterio descrito con anterioridad de tener de 3 o más contracciones en 10 minutos, se consideró otro criterio relacionado a la amplitud de las contracciones. Éstas deben ser superiores a 1 cm en la señal electrohisterográfica, ya que la presencia de “falsas contracciones” producidas por desviaciones en la línea de base se asocia a amplitudes pequeñas (Manual de operación del sistema de adquisición MONICA AN24, 2009)

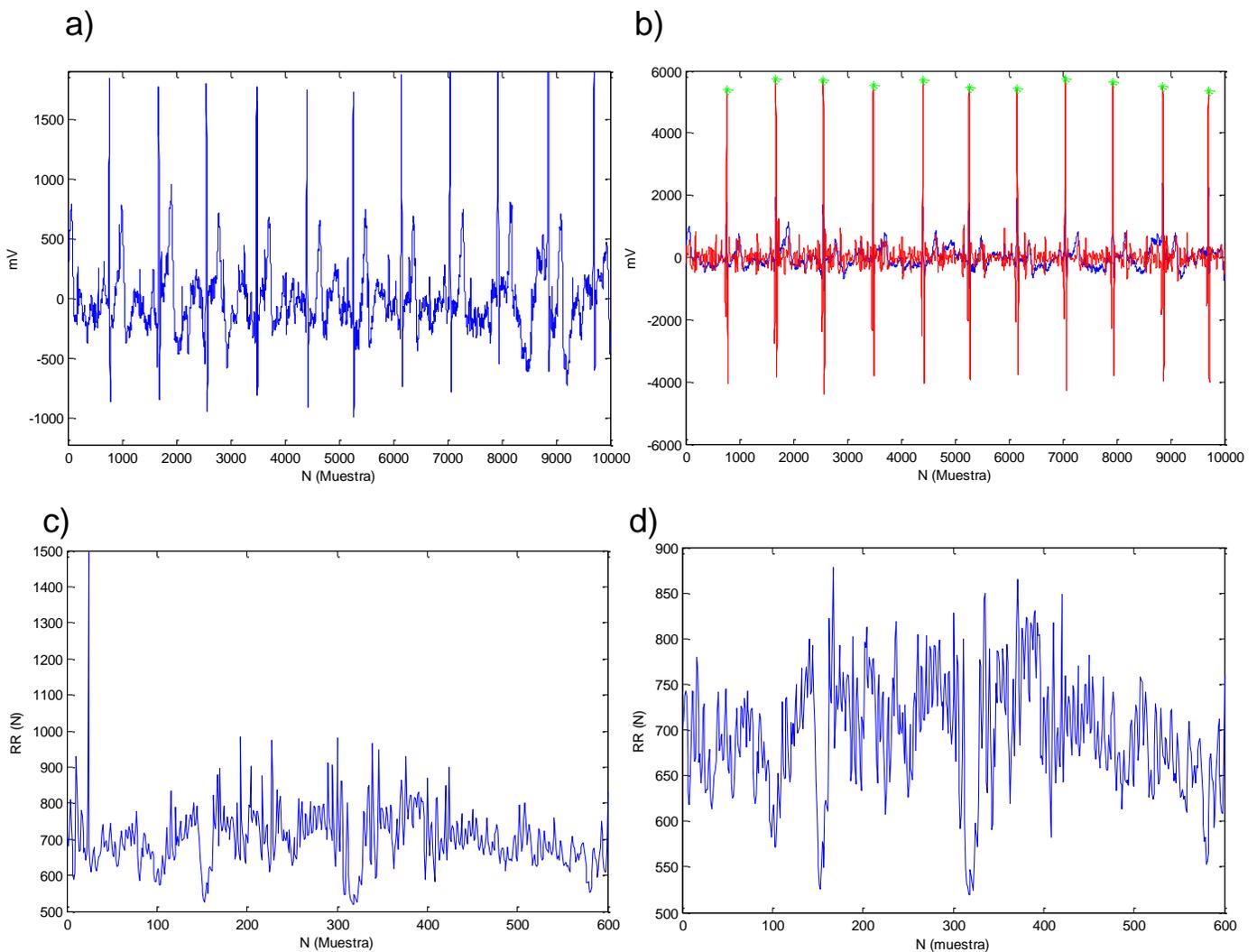
A continuación, se seleccionó el canal 4 (con frecuencia de muestreo de 900 Hz), y se exportaron a MATLAB los segmentos de ECG de dicho canal en donde se observó presencia o ausencia de actividad uterina para su procesamiento (fig. 20).



**Figura. 20** ECG abdominal del canal 4 desplegado en el software MONICA DK, fm=900 Hz.

### 3.4. Procesamiento y filtrado de las señales.

Los ECG abdominales fueron procesados usando algoritmos validados para la obtención de la señal de fluctuaciones RR correspondientes a los grupos: LAB\_CON y LAB\_NCON (Echeverría, J.C. y Cols. 1998). Todas las series RR consistieron en 600 datos, es decir entre 6 a 7 minutos de duración con base a los promedios RR de nuestro estudio inicial (Reyes J.J. y Cols. 2011). Además con este número de datos es posible observar en la señal las tres o cuatro contracciones uterinas que se siguieron de acuerdo al criterio clínico; y según lo reportado por M.A. Peña y Cols., 2009 es posible realizar una estimación confiable en el parámetro  $\alpha_1$  con dicha longitud de las series. Estas series fueron reacondicionadas por medio de un algoritmo de filtrado que ha sido validado en previos estudios para excluir latidos ectópicos y artefactos (N. Wessel, 2000), Figura 21.



**Figura 21**

- a) Señal de ECG abdominal exportada a MATLAB (Primeras 10000 muestras, adquiridas a 900 Hz).
- b) Identificación de complejos QRS para construcción de señal de fluctuaciones RR.
- c) Señal de fluctuaciones RR no filtrada recortada a 600 muestras.
- d) Señal RR filtrada a partir del algoritmo de N. Wessel, 2010.

Posteriormente se calcularon los parámetros tradicionales de frecuencia cardiaca media ( $RR_{promedio}$ ) y el valor RMSSD, el cual cuantifica fluctuaciones de alta frecuencia (Task Force, 2006), así como los exponentes de escalamiento  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}^{**}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}^{**}$  por los métodos DFA y Análisis de Magnitud y Signo (Figura 22 y sección 2.5.4. de la tesis).

A continuación en la Figura 22, se muestra un diagrama de la metodología general que se usó para el procesamiento de las señales.

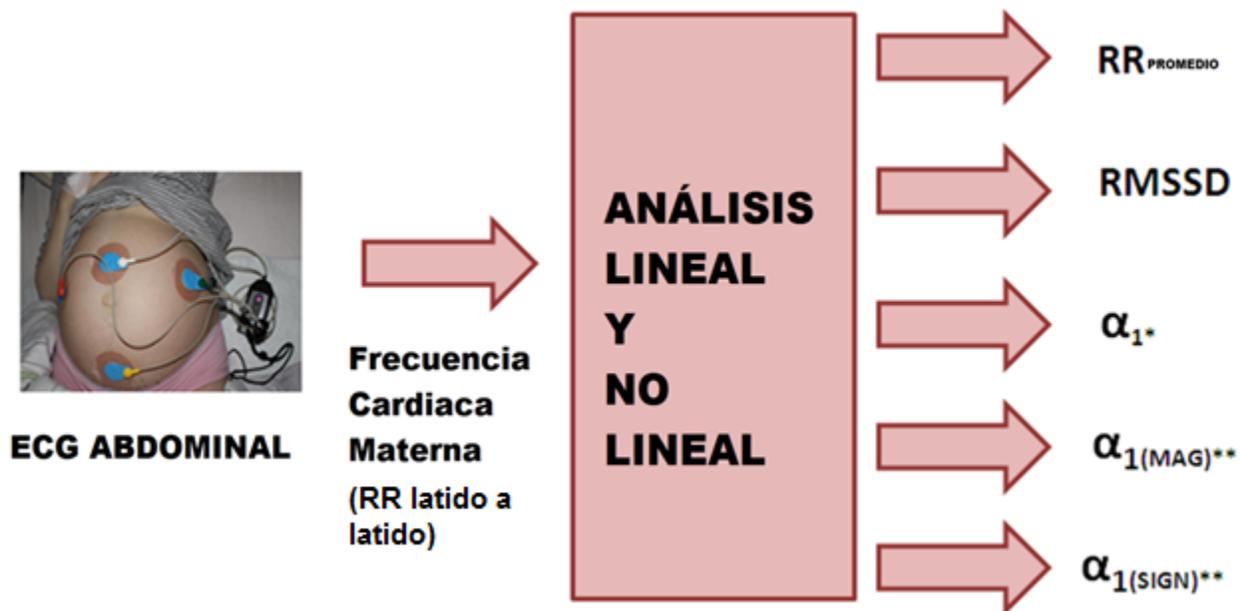
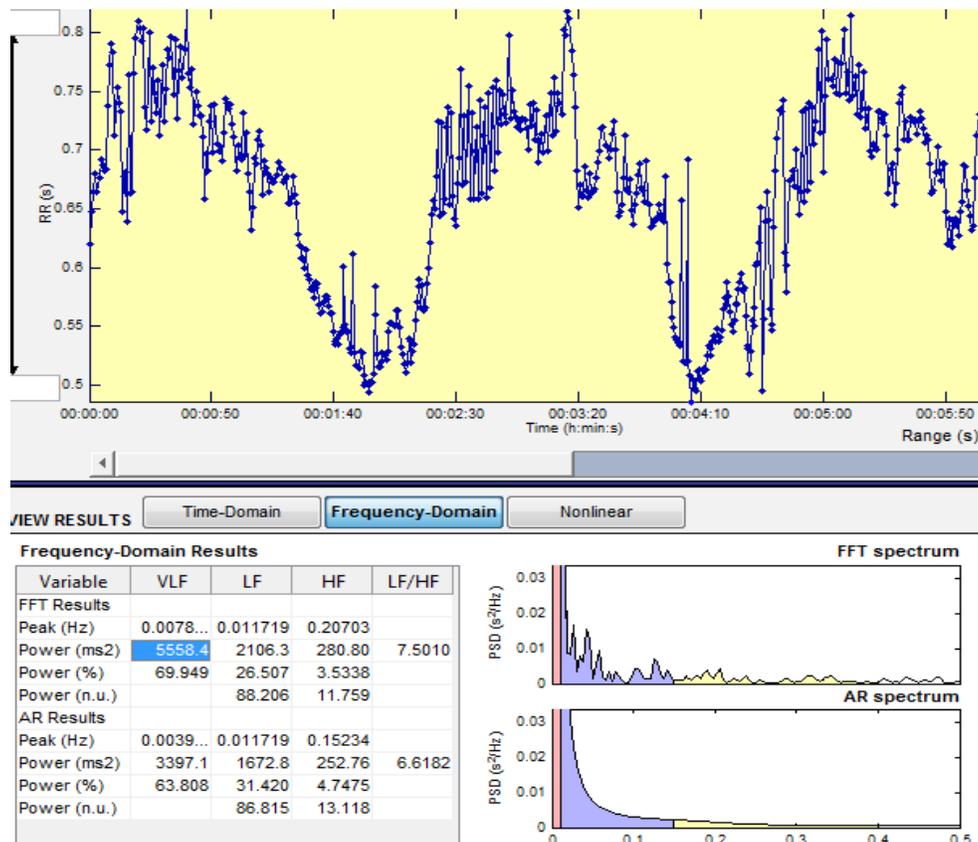


Figura 22. Secuencia general en forma gráfica.

Para el análisis lineal se ocupó la  $RR_{promedio}$  y el RMSSD, que es un índice que hace referencia, dentro del análisis en el dominio temporal de la VFC, a la raíz cuadrática media de las diferencias de intervalos RR sucesivos como ya se ha mencionado con anterioridad. A nivel fisiológico este parámetro refleja modulación autonómica predominantemente a nivel vagal (Task Force, 1996). Además, se ha reportado que los cambios en RMSSD se correlacionan inversamente también con la proteína C reactiva y el número de células blancas, marcadores importantes durante los procesos inflamatorios, y de hecho valores altos del parámetro RMSSD parecen corresponder (o reflejar) a una respuesta colinérgica antiinflamatoria presente en diversos escenarios (Thayer, J.F, 2009). Ambos parámetros fueron calculados a través del uso del software de análisis de frecuencia cardiaca Kubios (<http://kubios.uku.fi/>).

Para asegurar que los segmentos de ECG escogidos para los grupos de contracciones uterinas (LAB\_CON) y escasa actividad uterina (LAB\_NCON) estuvieran bien seleccionados, se esperó encontrar un componente periódico dominante en el grupo LAB\_CON debido a la presencia de contracciones (Figura 24). Por lo que se hizo un análisis en el rango de 0 a 0.01 Hz, considerando que una contracción uterina tendría una duración de 90 segundos aproximadamente y en concordancia con lo reportado por Suzuki N. y Cols. 2012 en donde se asocia a los componentes de VLF con la presencia de actividad uterina. Además se obtuvo el parámetro  $\alpha_2$ , referente a las correlaciones en el intervalo de ventana de 12 a 140 latidos, puesto que podría proporcionar información adicional con respecto a la periodicidad esperada.

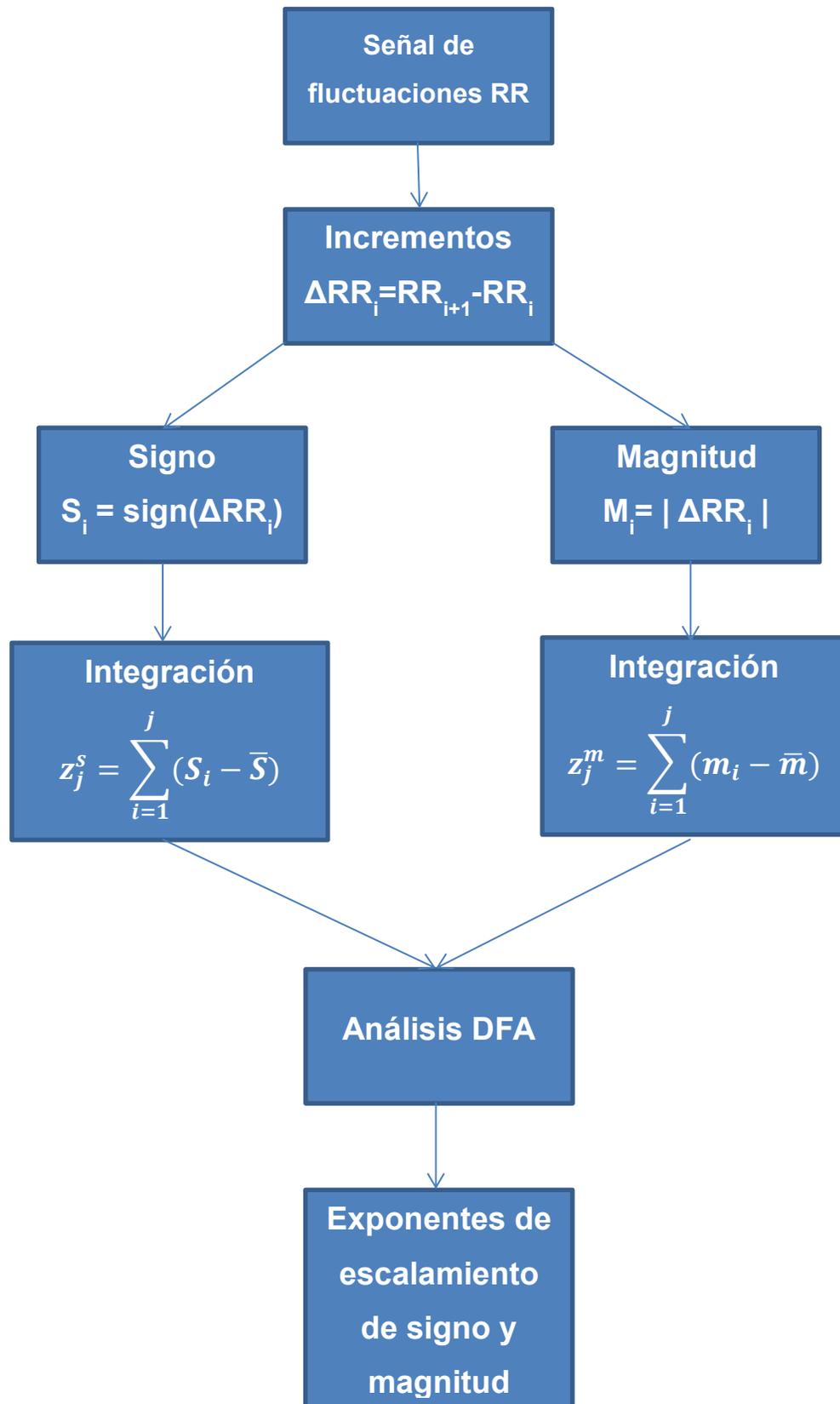


**Fig. 24** Análisis en potencia de del intervalo de 0 a 0.01 Hz por medio del software Kubios.

Para el análisis no lineal se usó el método DFA, y se calcularon los exponentes escalamiento fractal  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAGN)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$ . El primero refleja si existe estructura y un comportamiento fractal en términos de una ley de potencia en las fluctuaciones, mientras que el exponente de magnitud indica la no linealidad o complejidad y el exponente de signo muestra la forma en que las fluctuaciones están alternadas (direccionalidad). Se ha estudiado que los exponentes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAGN)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$  podrían

ayudar a distinguir entre grupos sanos y patológicos (Ashkenazy Y. y Cols., 2003, sección 2.5.4.1). Para el cálculo de dichos exponentes de escalamiento se hizo uso del método DFA proporcionado por Physionet (<http://www.physionet.org/physiotools/dfa/>), dicho algoritmo (que originalmente se descargó como un archivo en código C y que se compiló para ejecutarlo desde MATLAB) genera una matriz con la información de  $\log(n)$  y  $\log F(n)$  dependiendo del tamaño del vector, con una escala  $n$  máxima de análisis que se aproxima a  $N/4$ , donde  $N$  es el tamaño del vector de datos (Esto se realiza para reducir errores en la estimación de  $F(n)$ ), para el análisis de magnitud y signo se realiza lo especificado en la Figura 23, ver también sección 2.5.4.1 de la tesis).

Tal como se ha mencionado, los valores del exponente de escalamiento  $\alpha$ : a) iguales a 0.5 indican existencia de ruido blanco y la ausencia de correlaciones de largo plazo; b)  $0.5 < \alpha < 1$  reflejan un comportamiento de un proceso que tiene correlaciones de largo plazo o fractalidad; y c)  $\alpha > 1$ , indican la existencia de correlaciones pero que no necesariamente siguen una ley de potencia o son estocásticas. (Peng C.K. y Cols., 1995). Para el caso de valores de exponentes de magnitud y de signo,  $\alpha_{(MAGN)} > 0.5$  indican la presencia de una dinámica no lineal, y  $\alpha_{(SIGN)} < 0.5$  sugieren un comportamiento anticorrelacionado (Ashkenazy Y. y Cols., 2003).



**Figura 23.** Diagrama que ejemplifica la metodología utilizada para calcular los exponentes de escalamiento de signo y magnitud por el método DFA.

### 3.5. Análisis estadístico.

Se verificó si existían diferencias entre los grupos LAB\_CON y TRD (tercer trimestre de embarazo), así como LAB\_NCON y TRD por medio de una prueba t para muestras independientes entre los parámetros  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$ , RMSSD y  $RR_{promedio}$ . Se verificó normalidad por medio de las pruebas de asimetría “Skewness”, ómnibus, curtosis y la igualdad de varianzas utilizando la prueba de Levene modificada. Se consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ , sin embargo a causa de que el número de comparaciones fue superior a 3, se tuvo que realizar un ajuste o corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples y así poder disminuir la probabilidad del error tipo I. Dicho ajuste está dado por la expresión:  $p_{corregida} \approx 1-(1-p)^{1/c}$ , en donde  $p_{corregida}$  es la significancia ajustada,  $p$  es la significancia original y  $c$  es el número de comparaciones (Hochberg Y., 1988). Al aplicar dicha fórmula se obtuvo el nuevo valor de  $p < 0.01$ , que fue el que se consideró apropiado de acuerdo al resultado del ajuste.

De igual manera, se comprobó si existían diferencias significativas de los parámetros  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$ , RMSSD,  $RR_{promedio}$ , potencia y  $\alpha_2$  por medio de una prueba t pareada (se verificaron igualdad de varianzas y normalidad a través de las pruebas descritas con anterioridad) para los grupos con contracciones uterinas (LAB\_CON) y el grupo con escasa actividad uterina (LAB\_NCON). El nivel de significancia considerado fue de  $p < 0.01$ , con el fin de tener el mismo nivel de significancia para todas las pruebas.

Adicionalmente se realizó un análisis de datos discordantes para los parámetros antes mencionados. Dicho análisis está basado en varias pruebas de detección de discordantes, en especial de los test de Dixon (Verma S.P., 2011). El software utilizado fue DODESSYS (*Discordant Outlier Detection and Separation System*) publicado por Verma S.P. que ha sido validado para detectar este tipo de datos.

Cabe mencionar que no se realizó una prueba ANOVA puesto que se tuvieron 2 grupos dependientes (LAB\_CON y LAB\_NCON) y un tercer grupo independiente (TRD) y además que se rechazó igualdad de varianzas.

### 3.6. Construcción de clasificadores y curvas ROC.

Para este análisis, la población de estudio se dividió en dos grupos: El primer grupo de trabajo de parto (TP) comprendió 18 mujeres mexicanas jóvenes de  $25 \pm 5$  años bajo consentimiento informado, con una buena conclusión del embarazo (APGAR  $9 \pm 0.7$  puntos), con un embarazo a término, y durante la primera y segunda etapa del trabajo de parto y en presencia de actividad uterina. Además de ser residentes en el Distrito Federal y Área Metropolitana, y no presentar complicaciones durante el embarazo (embarazos de bajo riesgo). Para la adquisición y procesamiento se utilizó lo descrito con anterioridad (secciones 3.1 a 3.4). El segundo grupo seleccionado (TRP) fue previamente estudiado por Peña M.A., consistió en 34 mujeres en tercer trimestre de embarazo, sin ninguna manifestación de encontrarse en trabajo de parto, de bajo riesgo, y con las mismas condiciones de residencia.

Previo a la clasificación, se generó un vector de 5 rasgos que consistió en los parámetros antes mencionados:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$ ,  $FC_{media}$  y  $RMSSD$  de los grupos TP y TRP para observar el comportamiento individual de cada parámetro y construir la curva ROC (Relative Operating Characteristic, por sus siglas en inglés) asociada a cada uno. La curva ROC revela la capacidad informativa de un rasgo para discriminar entre dos clases (Burgueño M.J y Cols. 1995), en este caso entre las clases de trabajo de parto y tercer trimestre de embarazo.

Para la elección entre pruebas diagnósticas distintas, se recurrió a las curvas ROC, ya que es una medida global e independiente del punto de corte. Por esto, en el ámbito sanitario, las curvas ROC también se denominan curvas de rendimiento diagnóstico. La elección se realiza mediante la comparación del área bajo la curva de pruebas. Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminativa diagnóstica (Burgueño M.J y Cols. 1995).

Se obtuvieron los histogramas de cada rasgo y se construyó la curva ROC por el método no paramétrico, al representar todos los pares FPR vs. TPR, False Positive Rate (Razón de verdaderos negativos) y True Positive Rate (Razón de verdaderos positivos). Es decir, los pares (1-especificidad, sensibilidad) para todos los posibles valores de corte de cada parámetro y se calculó el área bajo la curva ROC ( $A_z$ ) de cada uno para revelar cual discriminaba mejor entre las clases, por convención se tomó positivo al trabajo de parto y negativo al tercer trimestre de embarazo.

De acuerdo a nuestro hallazgos iniciales (Reyes J.J., 2011), el parámetro que presentaba una diferencia significativa entre los dos grupos fue  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ , por sencillez se graficaron entonces los pares de rasgos en torno a dicho parámetro (es decir  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD;  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs.  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ ;  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs.  $FC_{\text{media}}$ ) con el fin de explorar visualmente el comportamiento de las clases de trabajo de parto y tercer trimestre de embarazo. Por medio de la inspección visual de los pares de rasgos, se buscó observar cual par tenía mayor separabilidad de clases. Se decidió escoger los pares de rasgos de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD;  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs.  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ ;  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs.  $FC_{\text{media}}$  para evaluar cual generaba resultados de clasificación más certeros.

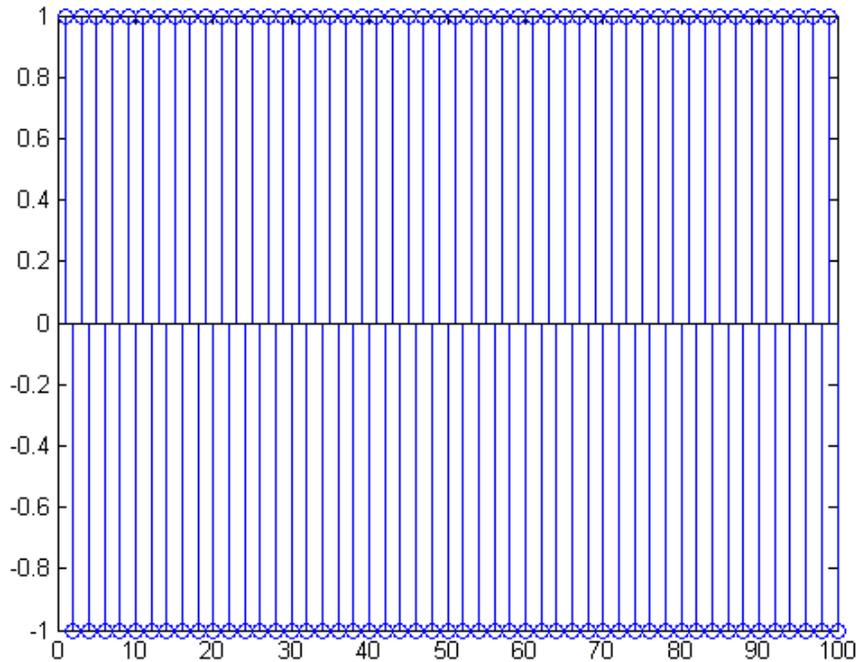
Debido a que visualmente los pares no presentaron una separabilidad lineal se decidió usar los clasificadores de árbol de decisión (ID3) y K-NN o K-vecinos más cercanos, con  $K=3$ , además de que dichos clasificadores asumen modelos no paramétricos en concordancia con lo sugerido por los histogramas de los rasgos (Liu W.Z., 1995).

Se implementó en MATLAB el algoritmo ID3 y para el caso de K-NN se hizo uso del algoritmo del paquete NETLAB. Se entrenó a ambos clasificadores con 30 datos (9 del grupo TP y 21 del grupo TRP) y se probó con 22 datos (9 del grupo TP y 13 del grupo TRP). Posteriormente, por medio de validación cruzada aleatoria, se generaron matrices de confusión para cada iteración (30 veces), y se reportó una matriz de confusión promedio; así como sensibilidad, especificidad y certeza promedio de los dos clasificadores correspondientes a cada par de combinaciones de rasgos con  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ .

### **3.7. Análisis de señales simuladas.**

Dado que se habían encontrado cambios en el parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  durante el trabajo de parto y tercer trimestre de embarazo en el estudio inicial (Reyes J.J., 2011 y Cols.), se analizaron señales sintéticas generadas a partir de valores próximos de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  a los reportados en ambas etapas, con el fin de explorar el significado su direccionalidad. Para ello, se enlista la metodología aplicada en esta sección.

Se elaboró un algoritmo generador de series de datos con amplitudes de 1 y -1 (que son los valores que toma el vector de datos en la descomposición en signo) con una longitud de 600 datos (Figura 25). Dicho vector se multiplicó por una señal de magnitud con comportamiento simulado  $1/f$  para posteriormente usar el método DFA para calcular los valores de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ .



**Figura 25.** Serie de datos con valores de 1 y -1 (primeras 100 muestras).

Se crearon diversas series de datos a partir de la Figura 25, ya que primero se generaron series de datos con diversas combinaciones: repeticiones de un “1” seguido de un “-1” hasta llegar a 600 datos, análogamente se crearon series de repeticiones de dos “1” seguido de dos “-1”, tres “1” seguido de tres “-1”, y así sucesivamente. Esto se hizo con el fin de observar el comportamiento de anticorrelación al modificar la estructura de las series de datos de esta forma en particular.

Una forma adicional de alterar la estructura, fue al cambiar el porcentaje de “1” y “-1” en el vector de 600 datos, es decir, se crearon señales con un 10% de “1” y 90% de “-1”, 20% de “1” y 80% de “-1”, y así sucesivamente, cabe aclarar que la distribución se realizó de una manera aleatoria.

Finalmente a partir de dos señales de pacientes en trabajo de parto y tercer trimestre de embarazo, cercanas a los valores promedio de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  encontrados en nuestro estudio inicial (Reyes J.J. y Cols., 2011), se extrajeron de la serie de incrementos a través de la descomposición de magnitud y signo, las señales de signo referentes a la direccionalidad de las fluctuaciones y se analizó su comportamiento visualmente.

# Capítulo IV

## RESULTADOS

### 4.1. Características de la población de estudio.

En la Tabla 2 se muestran los valores promedio, así como la desviación estándar, de las principales características de las 30 mujeres que formaron la población de estudio. Dicha tabla está enfocada primordialmente a las características generales de la madre (edad, peso en la primera consulta, talla) y del recién nacido (APGAR de 5 minutos, semanas de gestación por fecha de última menstruación o S.G. por FUM, Silverman, Capurro y peso al nacer). En el anexo V se puede consultar la Tabla 2 en su versión completa en donde se detallan individualmente los valores de cada sujeto de estudio.

**Tabla 2.** Valores promedio (P) y desviación estándar ( $\pm$ DE) de las características generales de la población de estudio (N=30, se tuvo una relación de 17 partos naturales y 13 cesáreas). Se incluye características generales de la madre (edad, peso en la primera consulta y talla) y del recién nacido (APGAR de 5 minutos, semanas de gestación por fecha de última menstruación o S.G. por FUM, Silverman, Capurro y peso al nacer).

	EDAD	PESO	TALLA	APGAR 5 MINUTOS	S.G. POR FUM	SILVERMAN 10 min	CAPURRO	PESO AL NACER
	años	Kg	Cm	Puntos	Semanas	puntos	Semanas	g
<b>P</b>	26	64	156	8.9	39.6	0.50	39.3	3175
<b>DE</b>	5	13	6	0.6	1.2	0.94	1.0	297

Por otro lado, la Tabla 3 muestra los valores promedio y su desviación estándar de las características de la madre durante el trabajo de parto para los segmentos de 10 minutos de los grupos LAB\_CON y LAB\_NCON (Dilatación y borramiento del cérvix, número de contracciones uterinas en 10 minutos, tiempo transcurrido entre el inicio del trabajo de parto y el inicio del registro, así como el tiempo total de trabajo de parto). En el anexo V se puede consultar la Tabla 3 en su versión completa en donde se detallan individualmente los valores de cada sujeto de estudio.

**Tabla 3.** Valores promedio (P) y desviación estándar ( $\pm$ DE) de las características de la población de estudio (N=30) durante el trabajo de parto. Se incluye características de la madre durante el trabajo de parto para los segmentos de 10 minutos de los grupos LAB\_CON y LAB\_NCON (Dilatación y borramiento del cérvix, número de contracciones uterinas en 10 minutos, tiempo transcurrido entre el inicio del trabajo de parto y el inicio del registro, así como el tiempo total de trabajo de parto).

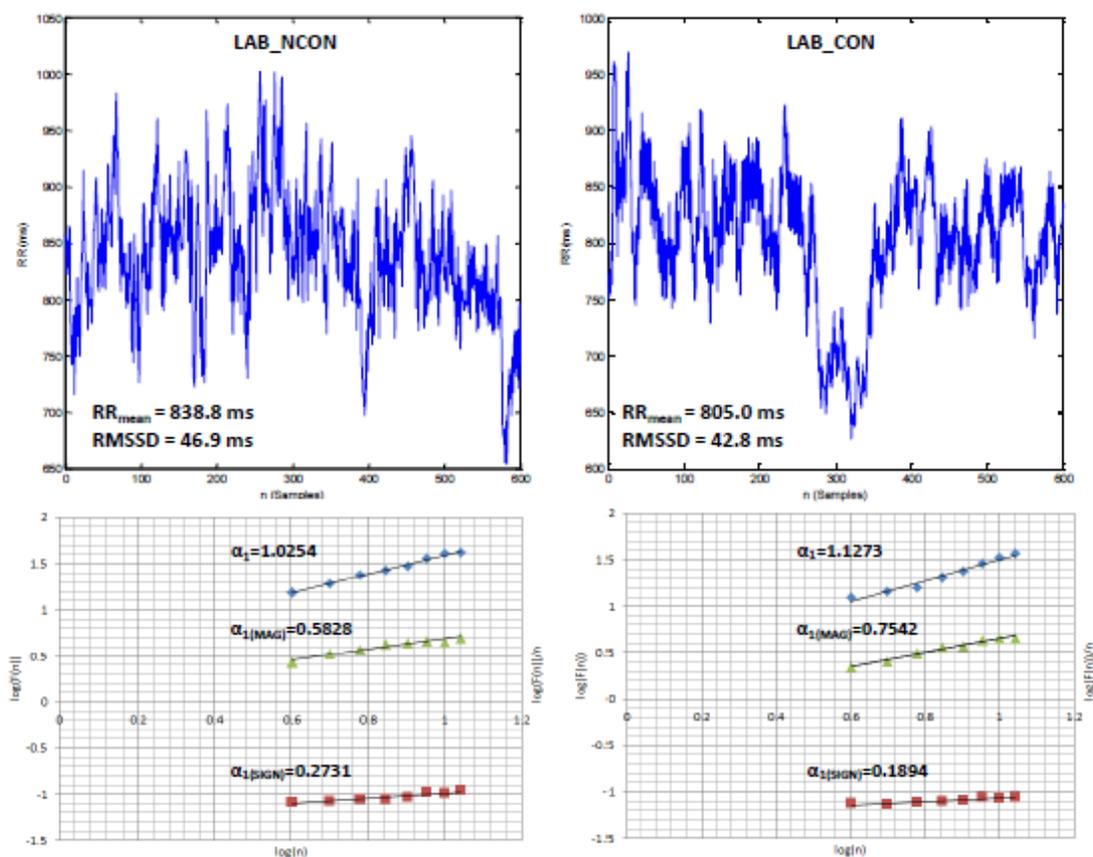
	DILATACIÓN (cm)	DILATACIÓN (cm)	BORRAMIENTO (%)	BORRAMIENTO (%)	ACTIVIDAD UTERINA Contracciones en 10 min	ACTIVIDAD UTERINA Contracciones. en 10 min	TIEMPO TRANSCURRIDO Horas	DURACIÓN TOTAL horas
	LAB_NCON	LAB_CON	LAB_NCON	LAB_CON	LAB_NCON	LAB_CON		
<b>P</b>	4.2	4.1	53	54	1.7+	3.7	5.8	13.0
<b>DE</b>	2.9	2.6	31	28	1.3	0.6	7.1	8.1

+  $p < 1 \times 10^{-6}$ , entre actividad uterina de LAB\_CON Y LAB\_NCON.

Se realizó una prueba t pareada con un nivel de significancia de  $p < 0.01$ .

## 4.2. Resultados del análisis de las FFC.

En la Figura 26 se muestran resultados representativos del análisis de las FFC para una mujer (Anexo V: Caso 12 de las tablas completas 2 y 3) con contracciones uterinas bien establecidas durante el trabajo de parto perteneciente al segmento LAB\_CON (derecha), de igual manera se exhiben los resultados para la misma mujer en el segmento que presentó escasa actividad uterina, es decir, LAB\_NCON (izquierda). Las señales de fluctuaciones RR se muestran en la parte de superior de la imagen, mientras que en la parte inferior se observan las gráficas de relaciones log-log -  $(F(n) \text{ vs. } n \text{ y } -F(n)/n \text{ vs. } n \text{ -})$  junto con las pendientes de cada recta, referentes a los parámetros de escalamiento fractal  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$  en el intervalo de 4 a 11 latidos. Así mismo, se reportan los valores de  $RR_{promedio}$  y RMSSD. A partir de la imagen se puede observar una mayor frecuencia cardíaca (es decir, distancias RR menores) debido a la presencia de mayor actividad uterina en el segmento LAB\_CON y un posible aumento del parámetro  $\alpha_{1(MAG)}$ , los parámetros restantes parecen mantener valores similares independientemente de la actividad uterina.



**Figura 26.** Datos representativos de una mujer durante el trabajo de parto (Anexo V: caso 12 de las tablas 2 y 3 completas) para los segmentos de actividad uterina (LAB\_CON) y escasa actividad uterina (LAB\_NCON).

En la Tabla 4, se resumen los principales hallazgos para los resultados iniciales (Reyes J.J. y Cols., 2011) para los grupos con contracciones uterinas (LAB\_CON), escasa actividad uterina (LAB\_NCON) y tercer trimestre de embarazo (TRD) en una población de 18 pacientes. En donde se encontró que sólo el parámetro  $RR_{promedio}$  tuvo diferencias significativas entre los grupos de LAB\_NCON y LAB\_CON, una condición que concuerda con nuestro diseño experimental (ya que se esperaba que durante las contracciones uterinas aumentara la frecuencia cardiaca). El parámetro de escalamiento fractal  $\alpha_{1(SIGN)}$  fue el único que mostró cambios dinámicos en las FFC entre LAB\_CON/LAB\_NCON y TRD.

**Tabla 4.** Valores promedio ( $\pm$ DE) de los parámetros  $RR_{promedio}$ , RMSSD,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$  de nuestro estudio inicial (N=18) para los grupos con contracciones uterinas (LAB\_CON), escasa actividad uterina (LAB\_NCON) y tercer trimestre de embarazo (TRD) (Tabla extraída de Reyes J.J. y Cols. 2011).

	LAB_NCON	LAB_CON	TRD
$RR_{promedio}(ms)$	676 $\pm$ 108	629.5 $\pm$ 105*	711 $\pm$ 81++
RMSSD (ms)	35 $\pm$ 14	30 $\pm$ 13	28 $\pm$ 15
$\alpha_1$	1.12 $\pm$ 0.24	1.14 $\pm$ 0.26	1.00 $\pm$ 0.22
$\alpha_{1(MAG)}$	0.72 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.13	0.70 $\pm$ 0.14
$\alpha_{1(SIGN)}$	0.36 $\pm$ 0.20	0.39 $\pm$ 0.17	0.16 $\pm$ 0.20**

\*p < 0.03 entre LAB\_NCON y LAB\_CON.

++p < 0.014, entre LAB\_CON y TRD.

\*\* p < 0.007, entre LAB\_NCON Y TRD, como también LAB\_CON Y TRD

Análogamente en la Tabla 5, se muestran los parámetros antes mencionados en nuestro estudio ampliado que aquí se presenta. Se debe mencionar que de nuestro primer trabajo publicado (Reyes J.J. y Cols., 2011) se eliminaron 6 pacientes debido a algunos criterios de exclusión no considerados inicialmente (Metodología sección 3.1), ó bien por la falta de expediente clínico; teniéndose una población final de 30 pacientes.

**Tabla 5.** Valores promedio ( $\pm$ DE) de los parámetros  $RR_{promedio}$ , RMSSD,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$  de nuestro estudio ampliado (N=30) para los grupos con contracciones uterinas (LAB\_CON), escasa actividad uterina (LAB\_NCON) y tercer trimestre de embarazo (TRD)

	LAB_NCON	LAB_CON	TRD
$RR_{promedio}(ms)$	705 $\pm$ 100	656 $\pm$ 107*	705 $\pm$ 90
RMSSD (ms)	36 $\pm$ 14	34 $\pm$ 16	31 $\pm$ 21
$\alpha_1$	1.12 $\pm$ 0.23	1.14 $\pm$ 0.20	1.03 $\pm$ 0.24
$\alpha_{1(MAG)}$	0.67 $\pm$ 0.12	0.79 $\pm$ 0.12+	0.72 $\pm$ 0.15
$\alpha_{1(SIGN)}$	0.32 $\pm$ 0.17	0.39 $\pm$ 0.13	0.19 $\pm$ 0.20**

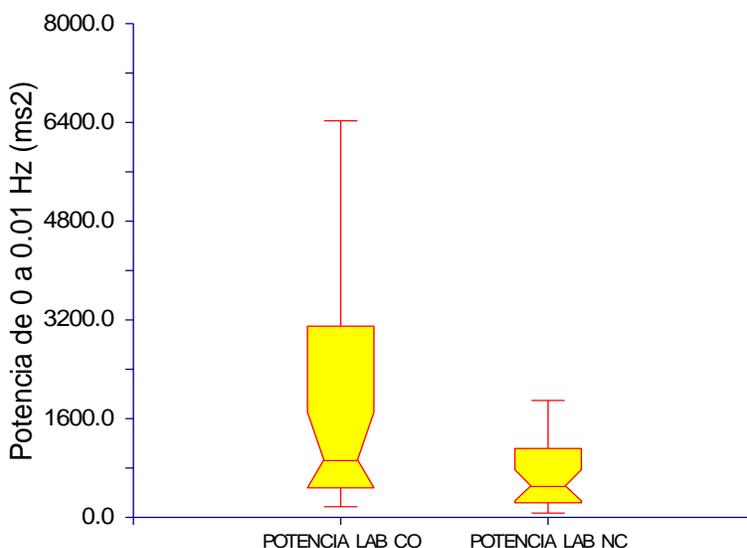
\*p < 0.00002 entre LAB\_NCON y LAB\_CON, con una potencia estadística mayor al 95%.

+p < 0.0002 entre LAB\_NCON y LAB\_CON, con una potencia estadística mayor al 90%.

\*\* p < 0.008, entre LAB\_NCON Y TRD, como también LAB\_CON Y TRD con una potencia estadística mayor al 60% y 90% respectivamente.

Nota: Para las comparaciones del parámetro RMSSD del grupo TRD se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon, puesto que se rechazaron dos pruebas de normalidad (asimetría “Skewness” y omnibus). De igual manera, tampoco se encontraron diferencias estadísticas por medio de dicha prueba, en concordancia con la prueba t para muestras independientes.

Se aseguró por medio del análisis en frecuencia en el intervalo de 0 a 0.01 Hz que los segmentos de actividad uterina (LAB\_CON) y escasa actividad uterina (LAB\_NCON) estuvieron correctamente seleccionados. Esto debido a que con un análisis espectral de las FFC es posible identificar un comportamiento periódico de baja frecuencia asociado con las contracciones uterinas (< 0.01 Hz) al aplicar una prueba de Wilcoxon (puesto que se rechazó normalidad), en concordancia con lo reportado por Suzuki N. y Cols. 2012 que asocian a los componentes de VLF con la presencia de actividad uterina. Se encontraron diferencias significativas entre la potencia del grupo LAB\_CON (mediana=985 ms<sup>2</sup>) y LAB\_NCON (mediana= 520 ms<sup>2</sup>), con una p <0.008 (Figura 27). Con este mismo fin se realizó una prueba t pareada del parámetro  $\alpha_2$  (de 12 a 140 latidos), entre el grupo LAB\_CON (1.18±0.18) y LAB\_NCON (0.96 ± 0.15) en donde también se encontraron diferencias significativas con una p < 0.000001. El encontrarse un valor de  $\alpha_2$  mayor a 1, puede también ser representativo de un comportamiento periódico en la dinámica de las FFC. Finalmente, estos resultados se ven reforzados por el hecho de que se presentó diferencia en actividad uterina entre los grupos LAB\_CON (3.7 ± 0.6 contracciones en 10 minutos) y LAB\_NCON (1.7 ± 1.3 contracciones en 10 minutos) con una p <0.000001 al realizar una prueba t pareada (Tabla 3). Se puede consultar la Figura 24 para observar el comportamiento espectral representativo de las FFC con actividad uterina.



**Figura 27.** Gráfica de cajas de la potencia espectral (0 a 0.01 Hz) de las FFC de los grupos LAB\_CON y LAB\_NCON.

#### 4.2.1. Casos longitudinales.

Se tuvo la oportunidad de obtener un caso de estudio longitudinal en las etapas de tercer trimestre de embarazo, trabajo de parto y puerperio, y dos casos en las etapas de tercer trimestre y trabajo de parto. Estos casos se seleccionaron por disponibilidad de los registros; a continuación se presenta información de los correspondientes parámetros de escalamiento fractal  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$  en las Tablas 6, 7 y 8.

##### Caso I:

En este caso de estudio longitudinal se reporta en la Tabla 6 los valores de los parámetros  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$  en las etapas de trabajo de parto (LAB\_NCON y LAB\_CON), tercer trimestre (TRD) y puerperio. La persona estudiada durante el trabajo de parto fue una mujer mexicana con 39.1 SDG por F.U.M., de 27 años de edad, multigesta, con 48 kg de peso durante la primera consulta, 163 cm. de altura, el nacimiento fue por parto, el recién nacido tuvo un APGAR de 5 minutos de 9 puntos, Capurro de 39 semanas, Silverman de 0 y un peso al nacer de 3220 g. El registro de ECG en puerperio se realizó a las 24 horas posteriores al nacimiento.

**Tabla 6.** Caso I de estudio longitudinal.

Parámetro	LAB_NCON	LAB_CON	TRD	PUERPERIO
$\alpha_1$	1.10	1.28	0.71	0.99
$\alpha_{1(MAG)}$	<b>0.74</b>	<b>0.89</b>	<b>0.74</b>	<b>0.25</b>
$\alpha_{1(SIGN)}$	<b>0.39</b>	<b>0.52</b>	<b>0.14</b>	<b>0.28</b>

De este caso en particular, el parámetro de escalamiento fractal  $\alpha_{1(MAG)}$  disminuyó durante el puerperio, lo que podría sugerir una menor complejidad en las FFC ( $\alpha_{1(MAG)} < 0.5$ ) probablemente debido a la ausencia regulatoria de la placenta como lo describió Peña M.A. y Cols . 2011, y es mayor en LAB\_CON que en LAB\_NCON en concordancia con la Tabla 5. El parámetro  $\alpha_{1(SIGN)}$  también exhibió cambios durante las etapas de la gestación, ya que es más anticorrelacionado en la etapa de tercer trimestre de embarazo y posteriormente en trabajo de parto se vuelve menos anticorrelacionado en concordancia con la Tabla 5. Y finalmente en el puerperio parece regresar a un valor anticorrelacionado. Cabe mencionar que el parámetro  $\alpha_1$  tiene la limitación de no ser representativo de forma individual (Peña M.A., 2009) no obstante se presenta en todas las tabla de estudios longitudinales para su conocimiento.

### Caso II:

Para el otro caso de estudio longitudinal se reportan nuevamente en la Tabla 7 los valores de los parámetros antes mencionados en las etapas de trabajo de parto (LAB\_NCON y LAB\_CON) y tercer trimestre (TRD). La persona estudiada durante el trabajo de parto fue una mujer mexicana con 37.3 SDG por F.U.M., de 18 años de edad, primigesta, con 62 kg de peso durante la primera consulta, 157 cm. de altura, el nacimiento fue por parto, el recién nacido tuvo un APGAR de 5 minutos de 9 puntos, Capurro de 41 semanas, Silverman de 0 y un peso al nacer de 3020 g.

**Tabla 7.** Caso II de estudio longitudinal.

Parámetro	LAB_NCON	LAB_CON	TRD
$\alpha_1$	1.06	0.83	1.04
$\alpha_{1(MAG)}$	<b>0.55</b>	<b>0.68</b>	<b>0.85</b>
$\alpha_{1(SIGN)}$	<b>0.38</b>	<b>0.39</b>	<b>0.22</b>

En este caso también se puede observar que el parámetro  $\alpha_{1(SIGN)}$  presenta un valor menor para la etapa de tercer trimestre de embarazo que durante el trabajo de parto, y  $\alpha_{1(MAG)}$  es mayor en el grupo de actividad uterina visible (LAB\_CON) que en el grupo de escasa actividad uterina (LAB\_NCON) en concordancia con la Tabla 5 para ambos resultados.

### Caso III:

En este último caso de estudio longitudinal se reportan de igual manera que en el caso anterior los valores de los parámetros antes mencionados durante las etapas ya descritas (Tabla 8). La persona estudiada fue una mujer mexicana durante el trabajo de parto con 41 SDG por F.U.M., de 32 años de edad, multigesta, con 65 kg de peso durante la primera consulta, 158 cm. de altura, el nacimiento fue por parto, el recién nacido tuvo un APGAR de 5 minutos de 9 puntos, Capurro de 37 semanas, Silverman de 0 y un peso al nacer de 3000 g.

**Tabla 8.** Caso III de estudio longitudinal.

Parámetro	LAB_NCON	LAB_CON	TRD
$\alpha_1$	1.40	1.23	1.05
$\alpha_{1(MAG)}$	<b>0.67</b>	<b>0.95</b>	<b>0.59</b>
$\alpha_{1(SIGN)}$	<b>0.54</b>	<b>0.49</b>	<b>0.22</b>

Finalmente en el último caso, se observa un comportamiento en  $\alpha_{1(SIGN)}$  y para  $\alpha_{1(MAG)}$  similar al de los dos casos anteriores en concordancia con la Tabla 5 nuevamente, es decir, presenta un

comportamiento menos anticorrelacionado en el trabajo de parto y mayor complejidad durante la actividad uterina.

### 4.3. Implementación de clasificadores y curvas ROC.

A continuación se presentan los resultados al implementar herramientas de reconocimientos y curvas ROC como se describió en la sección de metodología 3.6. De la Figura 28 se puede apreciar que la gráfica que posee mayor área bajo la curva ROC de todos los rasgos es la perteneciente a la gráfica IV  $\alpha_{1(SIGN)}$  ( $Az=0.782$ ).

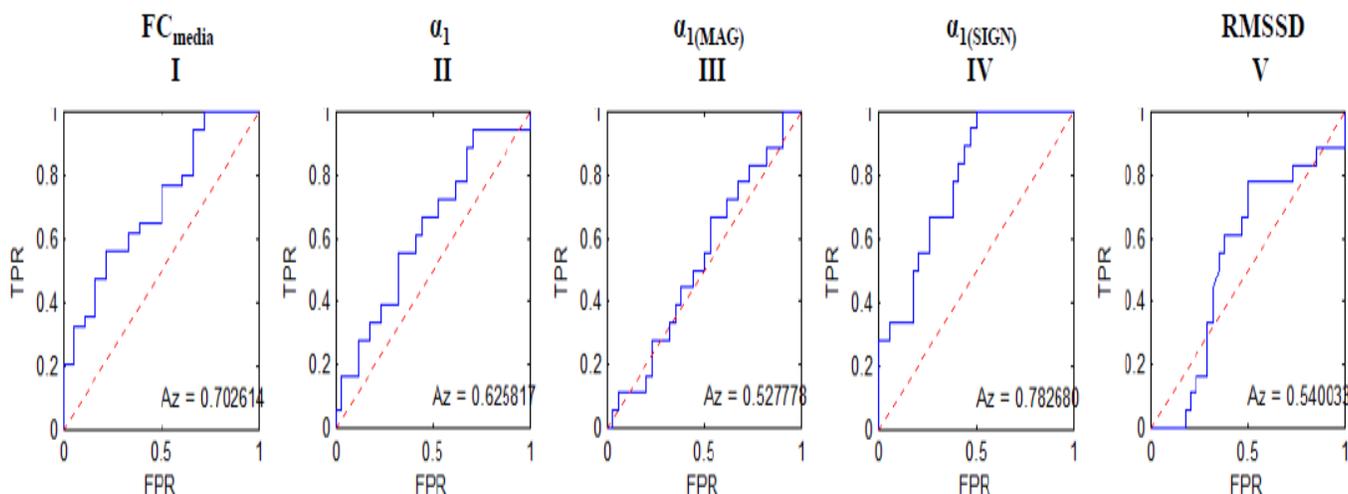


Figura 28. Curvas ROC (FPR vs. TPR) para los rasgos  $RR_{promedio}$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$ ,  $\alpha_{1(SIGN)}$  y RMSSD.

En la Tabla 9 se condensan los resultados de las evaluaciones realizadas por medio de los clasificadores por árbol de decisión (ID3) y K-NN para  $\alpha_{1(SIGN)}$  y sus respectivas combinaciones, siendo el par  $\alpha_{1(SIGN)}$  vs. RMSSD, evaluado mediante ID3, el que posee valores mayores de sensibilidad, especificidad y certeza (se resalta con una elipse punteada).

Tabla 9. Valores de sensibilidad (S), especificidad (E) y certeza (C) a partir de los clasificadores ID3 y k-nn de cada rasgo o par de rasgos.

Rasgo	ID3			K-NN(K=3)		
	S	E	C	S	E	C
$\alpha_{1(SIGN)}$	0.70±0.06	0.60±0.11	0.65±0.07	0.66±0.06	0.61±0.19	0.64±0.09
RMSSD	0.58±0.07	0.37±0.20	0.53±0.09	0.62±0.05	0.52±0.23	0.59±0.07
$\alpha_{1(SIGN)}$ vs. $FC_{media}$	0.66±0.07	0.57±0.17	0.62±0.10	0.62±0.05	0.55±0.26	0.60±0.08
$\alpha_{1(SIGN)}$ vs. $\alpha_1$	0.68±0.09	0.56±0.14	0.63±0.09	0.65±0.08	0.54±0.23	0.61±0.08
$\alpha_{1(SIGN)}$ vs. $\alpha_{1(MAG)}$	0.64±0.07	0.49±0.13	0.64±0.09	0.67±0.06	0.58±0.13	0.63±0.07
$\alpha_{1(SIGN)}$ vs. RMSSD	0.75±0.09	0.70±0.17	0.72±0.09	0.65±0.06	0.55±0.23	0.62±0.08

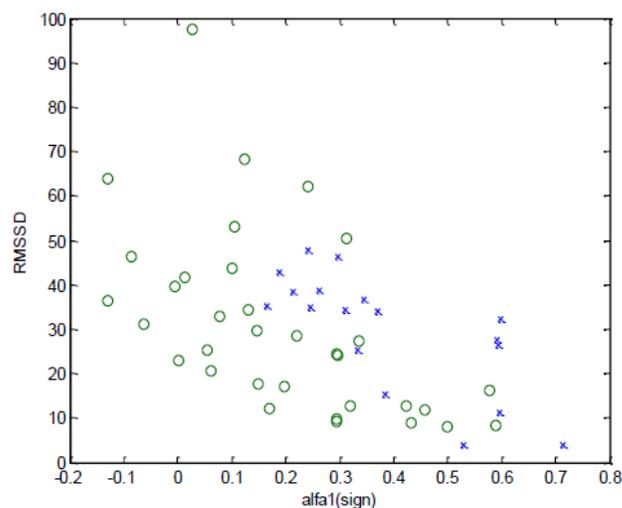
La sensibilidad se define como:  $S = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$  en nuestro caso la capacidad de identificar correctamente a una mujer durante el trabajo de parto.

La especificidad se define como:  $E = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$  en nuestro caso la capacidad de identificar correctamente a una mujer durante el tercer trimestre de embarazo.

La certeza se define como:  $C = \frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{número total de mujeres estudiadas (grupo de prueba)}}$  siendo la totalidad de las pruebas realizadas, y mide la fiabilidad diagnóstica del método utilizado (Fernández S., Díaz S., 2003).

Se realizaron pruebas estadísticas como ANOVA, Bonferroni y prueba t (con  $p < 0.005$  debido al número de combinaciones) a los datos de la Tabla 9, y se encontraron los siguientes resultados: En sensibilidad (S) se encontraron diferencias significativas para la combinación  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD evaluada mediante ID3 ( $p < 0.05$ ). Estas se encontraron en diez de los once rasgos o pares de rasgos (no siendo así para  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  por ID3). En certeza (C) se encontraron diferencias significativas para la combinación  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD por ID3 ( $p < 0.05$ ). Estas se presentaron en nueve de los once rasgos o pares de rasgos (no siendo así para  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  por ID3 y  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  por K-NN). En especificidad (E) no se encontraron diferencias con cuatro rasgos o pares de rasgos ( $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  por ID3,  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ ,  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD y  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs.  $FC_{\text{media}}$ , estos tres últimos evaluados mediante K-NN).

En la Figura 29 se muestra el par de rasgos correspondiente a  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD. Por medio de una inspección visual preliminar se apreció que los datos tienden a una separación en regiones o conglomerados pero siendo dicha separación del tipo no lineal.



**Figura 29.** Par de rasgos.  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD, el símbolo "o" pertenecen a la clase de tercer trimestre de embarazo y "x" a trabajo de parto. Por medio de inspección visual se observa una separación en regiones. Utilizando el clasificador ID3 se estableció que este par presenta valores mayores de sensibilidad, especificidad y certeza que el resto de las combinaciones (Tabla 9).

#### 4.4. Tablas de resultados del análisis de señales simuladas.

En esta sección se resumen los resultados obtenidos en el parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  al construir señales sintéticas con diversas combinaciones. En la Tabla 10 observamos los resultados de las combinaciones de alternancia de “1 y -1”, cubriendo un total de 10 muestras (en las escalas consideradas para el corto plazo), que se repiten hasta completar una longitud de 600 datos cada serie, de acuerdo a la metodología empleada (sección 3.7).

**Tabla 10.** Resultados del parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  en diversas combinaciones de alternancia de “1 y -1” .

Combinaciones	$\alpha_{1(\text{SIGN})}$
1 y -1	-0.9206
2(1) y 2 (-1)	-0.9874
3(1) y 3(-1)	-0.323
4(1) y 4(-1)	0.1472
5(1) y 5(-1)	0.4376
6(1) y 6(-1)	0.6193
7(1) y 7(-1)	0.792
8(1) y 8(-1)	0.8528
9(1) y 9(-1)	0.9597
10(1) y 10(-1)	0.9644

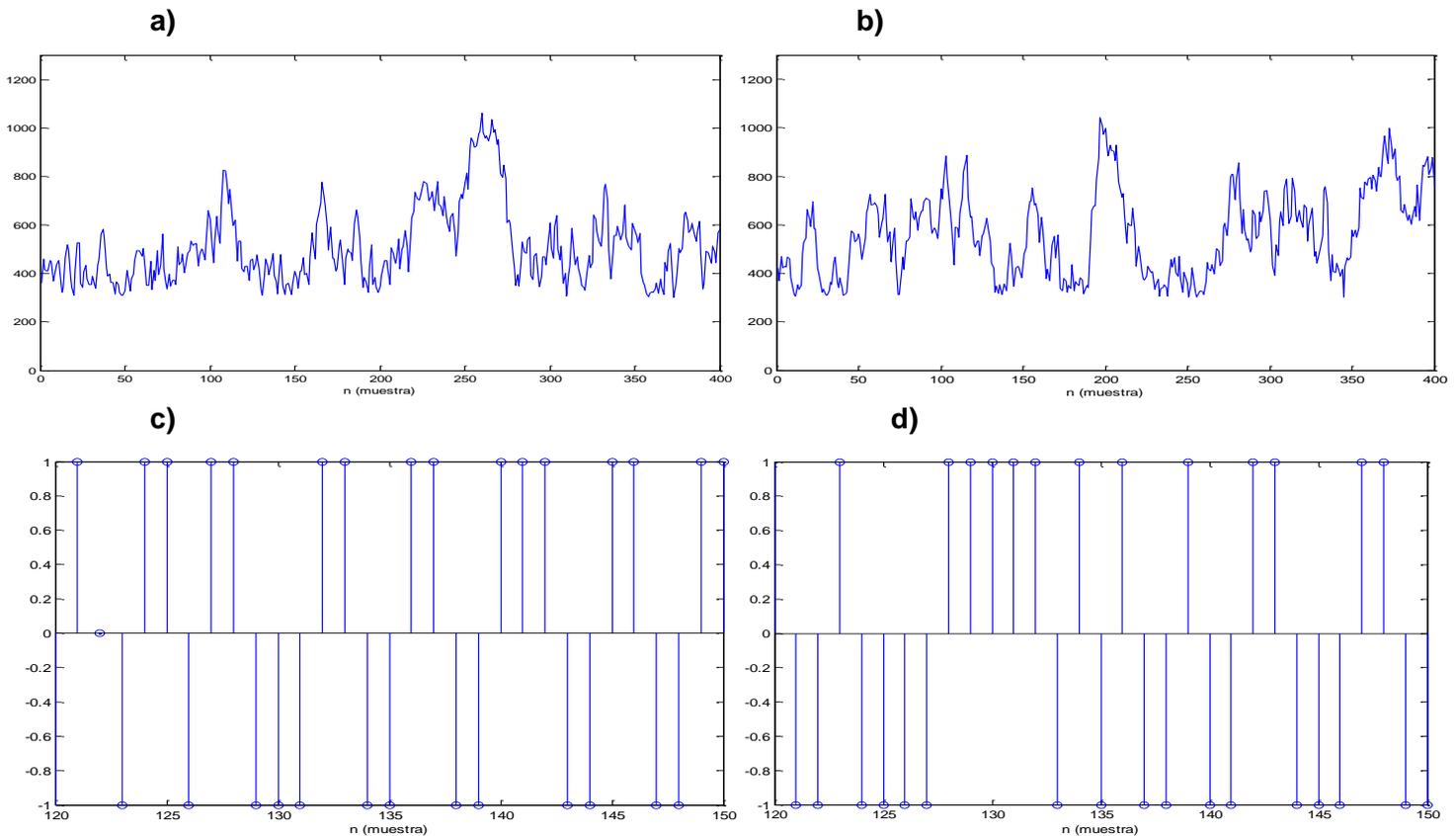
De la Tabla 10, se puede observar que a medida que la alternancia entre los 1 y -1 va aumentando, el comportamiento del parámetro de escalamiento fractal  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  va de un valor extremadamente anticorrelacionado, al tener una combinación de alternancia de 1 y -1 (-0.9206), a otro extremo totalmente correlacionado (0.9644) al tener una alternancia de diez 1 y diez -1.

Otra combinación que se probó, fue el porcentaje de “1 y -1” distribuidos de forma aleatoria, los resultados de esta prueba se reportan en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Resultados del parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  en diversas combinaciones de porcentajes de “1 y -1” distribuidos aleatoriamente.

Porcentaje	$\alpha_{1(\text{SIGN})}$
10% de (1) y 90% de (-1)	0.5151
20% de (1) y 80% de (-1)	0.5208
30% de (1) y 70% de (-1)	0.5062
40% de (1) y 60% de (-1)	0.4725
50% de (1) y 50% de (-1)	0.5105

De la tabla anterior se puede notar claramente que el cambio de porcentaje de 1 y -1 no impactó en el parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ , puesto que se encontraron valores cercanos a 0.5 en todos los casos, éste parece entonces más vinculado a la distribución aleatoria de los mismos. Finalmente al realizar una descomposición en signo en datos de pacientes reales típicos, con valores de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  cercanos a la media de los grupos de tercer trimestre y trabajo de parto (ver Tablas 4 y 5), claramente se ilustra un comportamiento menos anticorrelacionado durante el trabajo de parto a diferencia del tercer trimestre de embarazo (Figura 30).



**Figura 30.** a) Señal sintética de fluctuaciones RR de 400 datos generada a partir de valores típicos de signo en tercer trimestre de embarazo ( $\alpha_{1(\text{SIGN})}=0.12$ ).  
 b) Señal sintética fluctuaciones RR de 400 datos generada a partir de valores típicos de signo en trabajo de parto ( $\alpha_{1(\text{SIGN})} = 0.40$  ).  
 c) Descomposición en signo de la figura a), se observa un comportamiento anticorrelacionado durante el tercer trimestre de embarazo (se presenta un segmento corto de 120 a 150 latidos para poder distinguir la direccionalidad de las fluctuaciones).  
 d) Descomposición en signo de la figura b), se observa un comportamiento menos anticorrelacionado en el trabajo de parto en comparación con la figura c) (segmento corto de 120 a 150 latidos).

# Capítulo V

## Discusión.

El principal hallazgo del presente estudio es la identificación de un sutil, pero significativo, cambio en la direccionalidad de las FFC materna durante el trabajo de parto, como lo sugiere  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  y siendo éste independiente de la actividad uterina (Tabla 5). Lo que concuerda con nuestros hallazgos iniciales (Reyes J.J. y Cols. 2011). Así, las FFC durante el trabajo de parto muestran un comportamiento menos anticorrelacionado en comparación con el comportamiento fuertemente anticorrelacionado del grupo en tercer trimestre de embarazo  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  ( $0.39 \pm 0.13$  vs.  $0.19 \pm 0.20$ , respectivamente). Los resultados de los tres casos de estudio longitudinal estudiados también coinciden con este comportamiento (Tablas 6, 7 y 8).

Es importante mencionar que de acuerdo a Peña M.A. y Cols., 2011 de hecho se mantiene una fuerte anticorrelación en las FFC a lo largo de los tres trimestres de gestación. En otro tipo de estudios, se han observado cambios en la direccionalidad de las FFC, al ir  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  de valores anticorrelacionados a menos anticorrelacionados. Esto se ha visto en casos patológicos, pero también en estudios de sueño y de envejecimiento, pero que el contexto fisiológico de dichos cambios no ha sido esclarecido con precisión (Kantelhardt J.W y Cols., 2002; Schmitt D. y Cols., 2009).

Aquí, la causa fisiológica de encontrar un nivel de menor anticorrelación en las FFC parece posible asociarse a un menor antagonismo autonómico en la direccionalidad de las FFC, que posiblemente podría también vincularse, entre otros aspectos, a una respuesta antiinflamatoria como resultado de la inflamación exacerbada durante el trabajo de parto. En estudios recientes, se ha ligado precisamente a la actividad colinérgica antiinflamatoria con cambios en las FFC, siendo éstas un fenómeno importante a considerar para registrar la actividad de dicha vía (Huston J.M. y Tracey K.J., 2010).

Se sabe que el embarazo involucra en sí un proceso inflamatorio asociado con el aumento de citoquinas proinflamatorias (Challis J.R y Cols., 2009; Farah N. y Cols., 2012), también es conocido que la progesterona tiene un papel inmunodepresor por medio del cual el feto mantiene sus privilegios inmunológicos en el útero al regular estrechamente los niveles de citoquinas en la interfaz materno-fetal. Sin embargo, en el momento que el trabajo de parto se desencadena, estos privilegios se revocan, provocando un contexto inflamación exacerbado en la madre (dilatación, borramiento, contracciones uterinas) que inclusive provocan dolor (Peltier R. Morgan y Cols., 2003). Es por ello,

que para contender ante esta situación de inflamación extrema, el reflejo antiinflamatorio podría suprimir, como en otros contextos, la liberación de citoquinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$ ) y aumentar los receptores de citoquina antiinflamatoria (IL-10) por medio de un mecanismo de coactivación o sinergia de los sistemas simpático/parasimpático. Esto a través de la liberación de adrenalina/noradrenalina y acetilcolina, respectivamente (Tracey K.J, 2002). Nuestros resultados parecen sugerir un tipo de respuesta menos antagónica del SNA al perderse un comportamiento anticorrelacionado (Sección 4.4) que parecería conseguirse, en particular, a través de dicha sinergia simpática/parasimpática durante el trabajo de parto y que el parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  fue capaz de reflejar.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en frecuencia cardiaca entre los grupos LAB\_CON y LAB\_NCON (Tabla 5). Esto se esperaba ya que la actividad cardiaca materna bombea un mayor flujo de sangre durante las contracciones uterinas (D.J Sherman y Cols., 2002). Sin embargo, no se alcanzaron a encontrar diferencias con el grupo de tercer trimestre de embarazo como en nuestros resultados iniciales (Tabla 4), esto es debido a que dicho parámetro presenta una gran dispersión debido a la población, incluso se observa que el grupo LAB\_NCON y TRD tienen el mismo valor de  $RR_{\text{promedio}}$  (Tabla 5).

Con respecto al parámetro RMSSD (Tabla 5) tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas. No obstante, cabe hacer una mención importante, ya que los resultados del análisis de datos discordantes que se ejecutó como lo propone Verma, S.P., 2011 arrojaron únicamente 4 datos discordantes y correspondieron al parámetro RMSSD del grupo TRD. Si los datos discordantes son eliminados, se encuentran diferencias significativas entre las medias de los grupos LAB\_CON/LAB\_NCON y TRD ( $25 \pm 13$  ms) con una  $p < 0.03$ , lo que parece exhibir la limitación de este parámetro debido a la dispersión de los datos para diferenciar dinámicas, lo que no parece suceder con  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ . No obstante, los cambios en RMSSD parecerían ser consistente con algunos estudios, ya que se ha visto que al aplicar oxitocina intranasal en personas, tanto hombres como mujeres, resulta en un incremento en la actividad autonómica cardiaca, principalmente en la banda de alta frecuencia (Norman G.J. y Cols., 2010) que revela información acerca del control parasimpático, y que el parámetro RMSSD pudiera llegar a reflejar. Este resultado llega a ser interesante puesto que todas las pacientes estudiadas se les aplicaron oxitocina sintética intravenosa de acuerdo al protocolo clínico de CIMIGen. Además, se ha reportado que los cambios en RMSSD se correlacionan inversamente también con la proteína C reactiva y el número de células blancas, marcadores importantes durante los procesos inflamatorios, y de hecho valores altos del parámetro RMSSD parecen corresponder (o reflejar) a una respuesta colinérgica antiinflamatoria presente en diversos escenarios (Thayer, J.F, 2009).

El parámetro  $\alpha_1$  no mostro diferencias con respecto a resultados antenatales (Peña M.A., 2011 y Cols.) y por la presencia de actividad uterina. Así, la dinámica en el corto plazo de las FFC durante el trabajo de parto parece seguir un comportamiento fractal ( $\alpha_1 \approx 1$ ) y no lineal ( $\alpha_{1(MAG)} > 0.5$ ) a pesar de haberse incrementado la demanda cardiovascular que requiere el trabajo de parto. Usando la interpretación adoptada en nuestro estudio inicial (Reyes J.J. y Cols., 2011), confirmamos que ambas condiciones dinámicas pueden ser consideradas como evidencia de que la regulación cardiovascular no está restringida. Al contrario, durante un trabajo de parto normal a término, sin complicaciones y con una buena conclusión, la regulación en el corto plazo parece mantener una dinámica no lineal concomitante que pudiera proveer una capacidad de adaptabilidad y estabilidad (Buchman T.G., 2002).

Pero sí se encontraron nuevos hallazgos con en el parámetro  $\alpha_{1(MAG)}$ , ya que éste muestra cambios en ausencia y presencia de actividad uterina ( $0.67 \pm 0.12$  vs.  $0.79 \pm 0.12$ , respectivamente). Este resultado parece sugerir que durante la presencia de contracciones uterinas la dinámica de las FFC se vuelve más compleja. Dicho resultado podría relacionarse con el hecho de que las contracciones uterinas están asociadas con un aumento de la concentración del ion calcio  $[Ca^{2+}]$ . Se sabe que la oxitocina aumenta selectivamente la sensibilidad de  $[Ca^{2+}]$  en el miometrio durante la fase de caída de una contracción, lo que permite al miometrio ejercer contracciones intensas y de mayor duración (McKillen K. Y Cols. 1999). Adicionalmente, se ha reportado que esta hormona funciona como péptido de regulación cardiovascular (Higa K.T y Cols., 2002) y como modulador autonómico (Norman G.J. y Cols., 2010).

Con respecto a la selección de los segmentos de interés, se puede asegurar que los segmentos de actividad uterina (LAB\_CON) y escasa actividad uterina (LAB\_NCON) fueron correctamente seleccionados debido a que se presentaron diferencias en la frecuencia cardiaca, así como en la potencia para las bandas de baja frecuencia y  $\alpha_2$  (de 12 a 140 latidos), ambas vinculadas a un comportamiento periódico que se halló en los segmentos de actividad uterina (Figura 27). Así mismo, esto se respalda con la información se encuentra condensada en la Tabla 3, en donde el grupo LAB\_CON presentó significativamente ( $p < 1 \times 10^{-6}$ ) mayores contracciones uterinas en 10 minutos que el grupo LAB\_NCON.

En la Figura 28 se puede apreciar que la gráfica que posee mayor área de todos los rasgos fue la IV perteneciente a  $\alpha_{1(SIGN)}$ , con un área  $Az = 0.782$ . Este resultado revela que el rasgo  $\alpha_{1(SIGN)}$  tiene una mayor capacidad discriminatoria para la dinámica de las FFC durante el trabajo de parto

que los demás rasgos (siguiendo el criterio de que un valor cercano a 1 representa un valor diagnóstico perfecto).

La combinación de rasgos  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD, evaluada mediante el clasificador ID3, fue la que arrojó mejores valores de sensibilidad ( $0.75\pm 0.09$ ), especificidad ( $0.70\pm 0.17$ ) y certeza ( $0.72\pm 0.09$ ) que el resto de las evaluaciones, (Tabla 9).

De la Tabla 9 podemos notar que en la mayor parte de los casos, el clasificador de árbol de decisión (ID3) tiene valores superiores de sensibilidad, especificidad y certeza que el clasificador K-NN, por lo que el uso de distintos clasificadores tuvo un impacto en los resultados. Además se esperaba que al construir pares de rasgos se mejorarían los valores de sensibilidad, especificidad y certeza de clasificación que al tener un único rasgo. Sin embargo, esto no se observó con claridad en los resultados, reportándose valores similares o ligeramente menores en ambos clasificadores con excepción de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  vs. RMSSD, evaluado mediante ID3. Dicho resultado es interesante, por lo comentado con anterioridad con respecto al RMSSD. Lo que podría reforzar que la condición inflamatoria del trabajo de parto y la consecuente respuesta antiinflamatoria colinérgica posiblemente reflejada por el RMSSD (Thayer, J.F, 2009) tuvo consecuencias en la mejora de la clasificación por árbol de decisión (ID3) y una mayor área ROC con ese par de rasgos en particular.

Las limitaciones de los clasificadores radicarón en el número reducido de la población para establecer los datos de entrenamiento y prueba. Así, podría esperarse que si las poblaciones de los grupos TP y TRP aumentaran, y se realizaran nuevas evaluaciones con otros clasificadores, mejorarían los resultados obtenidos en la clasificación. Además, sería factible realizar pruebas en tercias de rasgos y probar con nuevas combinaciones.

De cualquier manera, el uso de clasificadores y curvas ROC refuerza la consideración de que la dinámica de las FFC ofrece información acerca de los procesos inflamatorios vinculados al trabajo de parto, circunstancia de posible relevancia para contribuir a la identificación temprana de complicaciones (por ejemplo partos prematuros).

Mediante las características de la población mostradas en la Tabla 2 se puede asegurar que los grupos de estudio fueron de embarazos de bajo riesgo y con una buena conclusión del embarazo. Es decir, grupos que tuvieron un seguimiento adecuado conforme a los lineamientos de CIMIGen y que cumplieron en su totalidad con los criterios de inclusión propuestos inicialmente. De igual manera los resultados presentados en la Tabla 3 aseguran que ambos grupos de estudio LAB\_CON

(actividad uterina presente) y LAB\_NCON (escasa actividad uterina) fueron de pacientes con un trabajo de parto ya desencadenado, puesto que en dicha tabla se presentan características inequívocas vinculadas al trabajo de parto (presencia de contracciones uterinas, borramiento y dilatación del cérvix).

Finalmente, fue posible asociar distintos niveles de anticorrelación en los parámetros de escalamiento fractal con respecto al control autonómico en mujeres durante el trabajo de parto. Esto se justifica con el hecho de que la descomposición en series de magnitud y tiempo refleja aspectos de la regulación autonómica como parecen sugerir otros estudios (Ashkenazy Y. y Cols., 2003), además de su probable vinculación con la respuesta antiinflamatoria en concordancia con la revisión bibliográfica efectuada de los cambios inflamatorios en el trabajo de parto. El haber investigado a través de métodos no lineales y herramientas de reconocimiento de patrones el comportamiento de la dinámica de las FFC en trabajos de parto con una buena conclusión, podría tener relevancia para contribuir a la identificación temprana de complicaciones. Todo lo anterior nos señala la importancia y conveniencia de conocer más sobre los cambios funcionales que se presentan en la mujer durante el trabajo de parto al explorar los cambios en la dinámica de las FFC en una de las etapas más críticas de la gestación. El problema sigue siendo tan grave en la actualidad que la OMS propuso como reto del milenio disminuir la tasa de mortalidad materna para el año 2015 (OMS, 2012).

Las perspectivas a futuro del presente se enlistan a continuación:

- Estudiar la dinámica de las FFC en casos de partos prematuros.
- Evaluar, a través de otros medios cuantitativos, si existe una actividad sinérgica por parte del SNA durante el trabajo de parto.
- Relacionar el parámetro  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  con estudios de laboratorio, que podrían indicar y confirmar la presencia de un proceso inflamatorio (conteo de leucocitos, citoquinas proinflamatorias, por ejemplo).
- Vislumbrar las modificaciones fisiológicas que afectan la anticorrelación en el valor de  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$ , con objeto de establecer si existen aspectos regulatorios que se favorezcan por una dinámica con menor anticorrelación en la direccionalidad de las FFC.
- Construir un modelo para generar señales de tiempo con diferente nivel de anticorrelación, en términos de la direccionalidad, que permita explorar con detalle la información fisiológica que ésta ofrece.
- Verificar con tococardiografía la presencia o ausencia de actividad uterina.

- Extender el análisis a etapas previas al trabajo de parto (primero, segundo y tercer trimestre por ejemplo).
- Buscar una mayor interacción con los médicos y licenciadas en enfermería del CIMIGen en los protocolos de investigación que se realicen a futuro.

En las limitaciones del estudio se encuentra el hecho de que algunos parámetros como la frecuencia cardíaca y el RMSSD tuvieron una alta dispersión, esto es debido a las características intrínsecas de la población. Aun así, se alcanzaron a encontrar diferencias significativas entre los grupos de LAB\_CON y LAB\_NCON. Sin embargo, esto no sucedió con TRD. Otra de las limitaciones, estuvo relacionada con el hecho de que a todas las pacientes les fue administrada oxitocina de acuerdo al protocolo seguido en CIMIGen. Se espera para futuros estudios tener la posibilidad de registrar y analizar a pacientes durante el trabajo de parto sin la administración de oxitocina intravenosa. Finalmente, otra de las limitaciones radicó en el hecho de tener una alta dispersión en tiempos para la adquisición de los registros electrocardiográficos con respecto al inicio del trabajo de parto ( $6 \pm 7$  horas), siendo esto una situación difícil de controlar ya que el trabajo de parto puede en principio desencadenarse en cualquier momento del día y sólo se registró dentro de un horario fijo.

## Conclusiones.

Los resultados obtenidos sugieren la conveniencia de utilizar los parámetros de escalamiento fractal, particularmente  $\alpha_{1(\text{SIGN})}$  puesto que fue posible asociar distintos niveles de anticorrelación con respecto al control autonómico en mujeres durante el trabajo de parto. Así mismo, esto se justifica con el hecho de que la descomposición en series de magnitud y tiempo refleja aspectos de la regulación autonómica, como parecen sugerir otros estudios (Ashkenazy Y. y Cols., 2003), y de su probable vinculación con la respuesta antiinflamatoria en concordancia con la revisión bibliográfica efectuada. Estos resultados parecen reflejar un escenario antiinflamatorio durante el trabajo de parto que se consigue a través de una respuesta colinérgica y posiblemente sinérgica también del SNA. Nuestros resultados confirman que durante el trabajo de parto se preserva una influencia no lineal concomitante, en donde la regulación materna simpática/parasimpática se presenta con menor antagonismo, en concordancia con nuestros resultados iniciales (Reyes J.J. y Cols., 2011). Así mismo la falta de cambios en  $\alpha_1$  y  $\alpha_{1(\text{MAG})}$  en mujeres embarazadas durante el trabajo de parto, provee evidencia que la dinámica cardíaca no se ve comprometida al final de la gestación. Nuestros nuevos hallazgos involucran al parámetro  $\alpha_{1(\text{MAG})}$ , ya que éste muestra cambios en ausencia y presencia de actividad uterina como se mencionó con anterioridad, este resultado sugiere que durante la presencia de contracciones uterinas la dinámica de las FFC se torna más compleja. Sin embargo, este resultado debe ser elucidado a mayor profundidad.

# BIBLIOGRAFÍA

- Antonica A., Magni F., Mearini L., Paolocci N. “*Vagal control of lymphocyte release from rat thymus*”, J. Auton. Nerv. Syst., vol. 48, pp. 187-197, 1994.
- Ashkenazy Y., Havlin S., Ivanov P.C., Peng C.K., Schulte-Frohlinde V., “*Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series*”, Physica A., vol. 323, pp. 19–41, 2003.
- Bardet J.M., Kammoun I., “*Asymptotic properties of the Detrended Fluctuation Analysis of Long Range Dependent Processes*”, IEEE. Trans. Info. Theory, pp. 1-11, 2007.
- Barrera D., Ávila E., Díaz L., “*Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo*”, Rev. Invest. Clín., vol. 59, pp. 139-145, 2007.
- Bassingthwaighte J.B., Raymond G.M., “*Evaluation of the dispersional analysis method for fractal time series*”. Ann. Biomed. Eng., vol. 23, pp. 491-505, 1995.
- Borovikova L.V., Ivanova S, Zhang M, et al. “*Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*”. Nature, vol. 405, pp. 458-462, 2000.
- Buchman T.G., “*The community of the self*”, Nature, vol. 420, pp. 246–251, 2002.
- Burgueño M.J., García-Bastos J.L., González-Buitrago J.M. “*Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas*”, Med. Clin., vol. 104, pp. 661-670, 1995
- Bridges E.J., Womble S., Wallace M., McCartney J, “*Hemodynamic monitoring in high-risk obstetrics patients*”, I. Crit. Care Nurse , vol. 23, pp. 53-62, 2003.
- Caldeyro-Barcia R., “*Uterine contractility in obstetrics*”. Second Internat. Wld. Congr. Int. Fed. Gynec. Obstet., vol. 65, 1958.

- Casey M.L., MacDonald P.C., "Transforming growth factor-beta inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells", J. Clin. Endo. Metab. Vol. 81, pp. 4022-7., 1996.
- Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. "Inflammation and Pregnancy", Repro. Sci., vol. 16 No. 2, pp. 206-215, 2009.
- Conde-Agudelo A., Belizan J.M., Lammers C. "Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study". Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 192, pp. 342–349, 2004.
- Condon J.C., Jeyasuria P., Faust J.M., Mendelson C.R., "Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition", PNAS Online, vol. 101, 4978-4983, 2004.
- Contreras G., "La variación del ritmo cardiaco", Revista electrónica del CINVESTAV, enero-marzo, 2007. Recuperado al día 18 de julio de 2010, del sitio web del CINVESTAV: <http://eclipse.red.cinvestav.mx/revistacinvestav/variacion.pdf>.
- DeCherney A. , L. Nathan, T. Murphy Goodwin. "Current diagnosis & treatment obstetric & gynecology tenth edition", 10th ed., McGraw-Hill:U.S.A., section II: normal obstetrics, pp.203, 2007.
- Doré J.E., Eberhardt D.M., Jacobs W.G. and Godkin J.D. "Regulation of ovine endometrium transforming growth factor-b $\beta$ s by steroids", Am. J. Repr. Inm., vol. 35, p 209, 1996.
- Drover J. W., "Initiation of parturition in humans", Can. Med. Assoc. J., 128(4), pp. 387–392, 1983.
- Echeverría J.C., Ortiz R., Ramírez N., Medina V., González R. "A reliable method for abdominal ECG signal processing", Comp. in Card., vol. 25, pp.529-532, 1998.
- Eke A., Herman P., Kocsis L., and Kozak L.R. "Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals". Physiol. Meas., vol. 23, R1–R38, 2002.

Ekholm E.M.K., Erkkola R.U., “*Autonomic cardiovascular control in pregnancy*”. Eur J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., vol. 64, pp. 29-36, 1996.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf> , recuperada al día 14 de enero de 2012.

Farah N., Higan A.E., O’connor N., Kennely M.M., O’shea D., Turner M.J., “*Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity*”, Elsevier, vol. 60, pp. 96-99, 2012.

Fernández S., Díaz S. “*Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad*”, Cad. Aten. Prim., vol. 10, pp. 120-124, 2003.

Fernández S.B., Trujillo G., Viguri R., “*La mortalidad materna y el aborto en México*”, Bol. Med. Hosp. Infant Mex, vol. 69, pp.77-80, 2012.

Fu Q., B.D. Levine, “*Autonomic circulatory control during pregnancy in humans*”, Semin.Reprod. Med., vol. 27, pp. 330–337, 2009.

Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S. “*Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition*”. Am. J. Obstet. Gynecol., vol.150, pp.734 -741, 1984.

Gallo J.A., Farbiarz J., Álvarez D., “*Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca*”. ATREIA, VOL 12, 1999.

Garfield R.E., Maner L.W., “*Physiology and Electrical Activity of Uterine Contractions*”, Semin. Cell. Dev. Biol., Vol. 18(3), pp. 289–295, 2007.

Gibb W., “*The role of prostaglandins in human parturition*”, Ann Med., vol. 30, pp. 235–241, 1998.

Goldberger A.L., “*Non –Linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside*”, The Lancet, vol. 347, pp.1312-1314, 1996.

Goldberger A.L., “*What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?*”, Neurobiol. Aging, pp. 23–26, 2002.

Golightly E., Jabbourb H.N., Normana J.E., “*Endocrine immune interactions in human parturition*”, Mol. Cell. End., vol. 335, pp. 52–59, 2011.

Gomis, P., “*Análisis fractal del control autonómico del ritmo cardíaco durante oclusión coronaria*”, Rev. Ib. aut. inf. Ind., Vol. 3, pp-116-122, 2006.

Gordon Avery, “*Neonatología*”, Ed. Médica Panamericana, página 237, 2002.

Heffner L.J., “*Human Reproduction at a Glance At a Glance*”, editorial John Wiley & Sons, 2001.

Higa K.T., Mori E., Viana F.F., Morris M., Michelini L.C., “*Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex*”, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., vol. 282, pp. R537 R545, 2002.

Hochberg Y. “A sharper Bonferroni procedure for multiple test of significance”. Biometrika, vol. 75, pp. 800-803, 1988.

Hori T., Katafuchi T., Take S., et al. “*The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system*”. Neuroimmunomodulation, vol. 2, pp. 203-215, 1995.

Huch A, Huch R. “*Continuous transcutaneous oxygen monitoring of fetal oxygen tension during labour*”. Br. J. Obstet. Gynaecol., vol. 81, pp. S1-39, 1977.

Huikuri H. V., Makikallio T. H., Peng C.-K., Goldberger A. L., Hintze U., and Moller M., “*Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction*”. Circulation, vol. 101, pp. 47–53, 2000.

Huikuri H.V., “Heart rate variability in coronary artery disease”. J. Int. Med., vol. 237, pp. 349–357, 1995.

Huikuri H.V., Perkiömäki J.S., Maestri R., Pinna G.D., “*Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics*”, Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci., vol. 13, pp. 1223-1238, 2009.

Huston J.M., Tracey K.J., *"The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy"*, J. Int. Med., vol. 269, pp. 45–53, 2010.

IHA Cares, RelayHealth, "Borramiento y dilatación cervical durante el parto", disponible en <http://www.ihacares.com/index.cfm/HealthAdvisors/WomensHealthAdvisor/crs-wha-art.span.labor/>, recuperada al día 12 de febrero de 2013.

Ivanov P.C., Bunde A., Amaral L.A., Havlin S., Fritsch-Yelle J., Goldberger A.L., *"Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: analysis of terrestrial and long-term space flight"*, Europhys. Lett., vol. 48, pp. 594-600, 1999.

Ivanov P.C., Ashkenazy Y., Kantelhardt J.W., Stanley H.E., *"Quantifying Heartbeat Dynamics by Magnitude and Sign Correlations"*. AIP. Conf. Proc., vol. 665, pp. 383-391, 2003.

Kalon K., Moody G. B., Peng, C.-K., Mietus, J. E. Larson, M. G., Levy, D., and Goldberger, A. L., *"Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics"*. Circulation, Vol. 96, pp. 842–848, 1997.

Kantelhardt J.W., Ashkenazy Y., *"Characterization of sleep stages by correlations in the magnitude and sign of heartbeat increments"*. Phys. Rev. E, Volume 65, 05190, 2002.

Kobayashi, M. Musha, T. *"1/f fluctuation of the beat period"*. IEEE trans. Biom. Eng., vol. 29, pp. 456-457. 1982.

Kuo C.D, Chen G.Y., Yang M.J., Tsai H.M., *"Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy"*. Br. J. Anaesth., vol. 84, pp. 323–329, 2000.

Lattus O. José, *"Gobierno y trabajo de parto"*, Universidad de Chile, marzo 2003, recuperado al día 08 de abril de 2012 de la página web: [biblioceop.files.wordpress.com/2011/02/parto2003.doc](http://biblioceop.files.wordpress.com/2011/02/parto2003.doc)

Liao J.B., Buhimschi C.S., Norwitz E.R., *"Parto normal: mecanismo y duración"*, Obstet. Gynecol. Clin. N. Am., vol 32, pp.145-164, 2005.

Lindstrom J., "Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease". Mol. Neurobiol, vol. 15, pp. 193-222, 1997.

Liu W.Z., "A comparison of nearest neighbour and tree-based methods of non-parametric discriminant analysis", J. Stat. Comp. Sim., Volume 53, pp. 41-50, 1995.

Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et. al, "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010", Lancet, vol. 380, pp. 2095-2128, 2012.

Mäkikallio T.H., Koistinen M.J., Tulppo M.P.; et al. "RR interval dynamics before the spontaneous onset of ventricular fibrillation", Am. J. Cardiol., vol. 83, pp. 880-884, 1999.

Manual de referencia del dispositivo MONICA AN24, Monica Healthcare, 2009.

Malberg H., Bauernschmitt R., Voss A., Walther T., Faber R., Stepan H., Wessel N., "Analysis of cardiovascular oscillations: A new approach to the early prediction of pre-eclampsia". Chaos, vol. 17, pp. 113-115, 2007.

Maud P.J. , Foster C., "Physiological assessment of human fitness". Second Edition, pp. 41, 2006.

McKillen K., Thornton S., Taylor C.W. "Oxytocin selectively increases the intracellular calcium sensitivity of myometrium during the falling phase of phasic contractions". Am. J. Physiol., vol. 276, pp. 345-351, 1999.

McNames J., Thong T., Goldstain B., "Reliability and accuracy of heart rate variability metric versus ECG segments duration", 25<sup>th</sup> An. Int. Conf. EMBS, Cancún, México, pp. 212-215, 2003.

Mietus J. E., Peng C.-K., Goldsmith R. L., Goldberger A. L., "ThepNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure". Heart, Vol. 88, pp. 378-380, 2002.

Miller J., Ty-Torredes K., Schindel M., Harman C., Baschat A., "Non-invasive detection of significant uterine activity", Am. J. Obstet. Gynecol, vol.199 issue 6, pp. 225, 2008.

Morla E., "Crecimiento y desarrollo desde la concepción hasta la adolescencia", editorial INTEC, ISBN 9789993425304, 2002.

Nijima A., Hori T., Katafuchi T., Ichijo T. “*The effect of interleukin-1 beta on the efferent activity of the vagus nerve to the thymus*”. *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 54, pp.137-144, 1995.

NOM-007-SSA2-1993, Norma Oficial Mexicana. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>, recuperada al día 29 de enero de 2013.

Norwitz E.R., Robinson J.N., Et. Al. “*The Control of Labor*”, *New Eng. J. Med.*, vol. 341, number 9, pp. 660-660, 1999.

Organización Mundial de la Salud (OMS), “*Mortalidad materna*”, nota descriptiva 348 con fecha de mayo de 2012, disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/index.html>, recuperado al día 14 de enero de 2013.

Organización Mundial de la Salud (OMS), “*Optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries*”, disponible en el sitio web de WHO (World Health Organization) [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241548366.pdf](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf) recuperado al día 29 de enero de 2013.

Organización Mundial de la Salud (OMS), “*The Millenium Development Goals Report 2012*”, United Nations Network, pp. 30-37, 2012.

Parati G., Mancia G., Di Rienzo M., Castiglioni P., “*Point: Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation*”, *J. App. Physiol.*, vol. 101, pp. 676-682, 2006.

Patton G.C., Coffey C., Sawyer S.M., Viner R.M., Haller D.M., Bose K., Vos T., Ferguson J., Mathers C.D. “*Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data*”. *Lancet*, vol. 374, pp. 881–892, 2009.

Peltier Morgan R, “*Immunology of term and preterm labor*”, *Rep. Biol. End.*, pp. 1:11, 2003.

Peng C.K., Havlin Stanley H.E, Goldberger A.L., “*Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series*”, *Chaos*, vol. 5, pp. 82–87, 1995.

Peña M.A., Echeverria J.C., García M.T., Ortiz M.R., Martínez A., Vargas C., Gonzalez-Camarena R. “*Short-term heart rate dynamics of pregnant women.*”, Auton. Neurosci., vol. 159, pp. 117-122, 2011.

Peña M.A., “*Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability*”, Med Biol Eng. Comput (2009).

Peña M.A., “*Estudio de la dinámica del sistema de control cardiovascular en la mujer durante el embarazo, por medio del análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca*”, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, 2012.

Peraza Roque G., Pérez S., Figueroa Z., “*Factores asociados al bajo peso al nacer*”, Rev. Cub. Med. Gen. Integr., vol. 17, pp. 490-496, 2001.

Pérez Sánchez A., “*Obstetricia*”, tercera edición, especialidad ginecología y obstetricia, editorial mediterráneo, 1999.

PhysioNet, *Is the Healthy Human Heartbeat Fractal?*, Recuperado el 09 de diciembre de 2009, del sitio Web de Physionet: <http://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node8.html>

Pikkujamsa S.M., Makikallio T.H., Sourander L.B., Raiha, I. J. , Puukka P., Skytta, J., Peng C.K, Goldberger A. L., and Huikuri H. V., “*Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory*”. Circulation, Vol. 100, pp. 393–399, 1999.

Quintana M, Storck N, Lindblad LE, et al. “*Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction: a 3-year follow-up study*”. Eur. Heart. J. vol 18, pp. 789 –797, 1997.

Reyes J.J., Peña M.A, Echeverria J.C., García M.T., Ortiz M.R., Martínez A., Vargas C., Gonzalez-Camarena, “*Short-term heart rate dynamics of women during labor*”, 33rd Ann. Int. Conf. IEEE EMBS, pp. 1929-1932., 2011.

Reyes J.J., Peña M.A, Echeverria J.C., García M.T., Ortiz M.R., Yañez O., Vargas C., Gonzalez-Camarena, “*Uso de clasificadores en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca materna durante el trabajo de parto*”. Mem. Cong. Nac. Ing. Biom., pp. 48-51., 2012.

Robson S.C., Dunlop W., Boy R.J., Hunter S., "Cardiac output during labor". Br. Med. J., vol. 295, pp. 1169–1172, 1987.

Rondón, S.E., "Definiciones de edad gestacional", recuperado al día 19 de julio de 2011 del sitio web <http://www.drondonpediatra.com/perinatologia.htm>.

Sadock Benjamin J., Sadock Virginia A., Ruiz Pedro. "Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry" (9th Edition). Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Saermark K., Moeller M., Hintze U., Moelgaard, H., Bloch-Thomsen, P.E., Huikuri, H., Makikialli, T., Levitan, J., and Lewkowicz, M., "Comparison of recent methods of analyzing heart rate variability". Fractals, vol. 8, pp. 315–322, 2000.

Schmitt Daniel T., "Stratification Pattern of Static and Scale-Invariant Dynamic Measures of Heartbeat Fluctuations Across Sleep Stages in Young and Elderly", IEEE Trans. Biom. Eng., vol. 56, 2009.

Seguranyes, G., "Enfermería maternal", Editorial Elsevier, España 2003, pág. 178.

Sherman D.J., E. Frenkel, Y. Kurzweil, A. Padua, S. Arieli, M. Bahar, "Characteristics of maternal heart rate patterns during labor and delivery". Obstet. Gynecol., vol. 99, pp. 542–547, 2002.

Sibony O., Foulillot J.P., Benaouda M., Benhalla A., Oury J.F., Sureau C., Blot P.. "Quantification of the heart rate variability by spectral analysis of fetal well-being and fetal distress". Europ. J Obstet. & Gynecol. And Reproductive Biology, Vol. 54, pp. 103-108. 1994.

Sloane E., "Biology of Women", 4th ed., Ed. Cengage Learning: U.S.A., pp. 353, 2002.

Soares-Miranda L., Sandercock G., Valente H., Vale S., Santos R., Mota J. "Vigorous physical activity and vagal modulation in young adults". Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. vol 16, pp. 705-711, 2006.

Söhnchen N., Melzer K., Tejada B.M., Jastrow-Meyer N., Othenin-Girard V., Irion O., Boulvain M., "Maternal Heart rate changes during labor", Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., vol. 158(2), pp. 173-178, 2011.

Strom T.B., Deisseroth A., Morganroth J., et al. *“Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cyclase”*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA vol. 69, pp. 2995-2999, 1972.

Suzuki N., Sugawara J., Kimura Y., Nagase S., Okamura K., Yaegashi N., *“Assessment of Maternal Heart-Rate Variability during Labor Using Wavelet-Based Power Spectral Analysis”*, Gynecol Obstet Invest, pp. 35-40, 2012.

Sztajzel J., *“Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system”*, Swiss Med. Wkly., vol. 134, pp. 514-522, 2004.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *“Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation and clinical use”*, Euro. H. J, vol. 17, pp. 354–381, 1996.

Thayer J.F. *“Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults”*. J. Int. Med., vol. 265, pp. 439-44, 2009.

Tracey K.J., *The Inflammatory Reflex*”, Nature, Vol 420, pp.853-859, 2002.

Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Hautala A.J., Kallio M., Seppänen T., Mäkikallio T.H., Huikuri H.V., *“Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics.”*, Circulation., vol. 112, pp.314-319, 2005.

UNICEF (The United Nations Children's Fund ), *“El espaciamiento de los nacimientos”*, disponible en <http://www.unicef.org/spanish/ffl/01/1.htm>, recuperado al día 29 de enero de 2013.

Van Veen T.R., Belfort M.A. & Kofford S. *“Maternal heart rate patterns in the first and second stages of labor”*. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., vol 91, pp. 598–604, 2012.

Verma S.P., Díaz-González L., *“Application of the discordant outlier detection and separation system in the geosciences”*, Int. Geol. Rev., 1-22, 2011.

Villanueva L.A., Contreras A.K., Pichardo M., Rosales J., "*Perfil epidemiológico del parto prematuro*"; Ginecol. Obstet. Mex., vol.76 (9), pp. 542-548, 2008.

Walleczek J., "*Self-organized Biological dynamics and nonlinear control*", Cambridge University Press, 2000.

Weiss G., "*Endocrinology of parturition*", J. Clin. End. Met., vol. 85, pp. 4421-4425, 2000.

Weissgerber T.L., Wolfe L.A., "*Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands*", Appl. Physiol. Nutr. Metab., vol. 31, pp. 1-11, 2006.

Widdicombe J., Lu-Yuan L., "*Airway Reflexes, Autonomic Function, and Cardiovascular Responses*". Environ. Health Perspect., vol. 109, pp. 579-584, 2001.

Yeh R.G., Shieh J.S., Chen G. Y., Kuo C.D., "*Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women*", Auton. Neurosci. Basic Clin., vol. 150, pp. 122–126, 2009.

Zaza A., Lombarda F., "*Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node*". Cardio. Res., vol.50, pp. 434-442, 2001.

# Anexo I

## PUBLICACIONES VINCULADAS

Reyes J.J., Peña M.A, Echeverria J.C., García M.T., Ortiz M.R., Martínez A., Vargas C., Gonzalez-Camarena, "*Short-term heart rate dynamics of women during labor*", 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS ,pp. 1929-1932., 2011.

Reyes J.J., Peña M.A, Echeverria J.C., García M.T., Ortiz M.R., Yañez O., Vargas C., Gonzalez-Camarena, "Uso de clasificadores en la dinámica de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca materna durante el trabajo de parto". Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica 2012, pp. 48-51., 2012.

# Anexo II

## CARTA INFORMATIVA

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN PARA LA VIGILANCIA CLINICO-FISIOLOGICA MADRE-HIJO



Centro de Investigación Materno Infantil



Instituto Nacional de Pediatría



Instituto Nacional de Cardiología



Universidad Autónoma Metropolitana

Por medio de la presente, nos permitimos invitarlos a participar en el **Programa de Investigación para la Vigilancia Clínico-Fisiológica Madre-Hijo** durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo que se realiza en el Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen), en colaboración con el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el Instituto Nacional de Cardiología (INC) y la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidades Iztapalapa y Xochimilco (UAM-I y UAM-X).

### Importancia y objetivos del Programa de Investigación

El embarazo es un periodo de tiempo durante el cual la mujer experimenta múltiples cambios físicos y fisiológicos, para los cuales su cuerpo está preparado; sin embargo, existen pocos estudios que establezcan las condiciones particulares en la población mexicana de dichos cambios maternos a lo largo del embarazo y de la recuperación postparto, así como las condiciones óptimas para el desarrollo del bebé, antes y después del nacimiento.

CIMIGen es una institución mexicana que promueve y propicia la salud materno-infantil mediante la aplicación de estrategias básicas de promoción de la salud y de detección y clasificación de factores de riesgos perinatales. En su lucha contra los defectos al nacimiento, CIMIGen ha implementado programas de enseñanza, de atención integral, de proyección social, administrativos y de investigación que lo han colocado como uno de los modelos más exitosos a nivel latinoamericano para lograr el nacimiento de niños sanos. Dentro de estos programas, CIMIGen considera de gran importancia el desarrollo de investigación orientada a identificar y validar científicamente factores de riesgo perinatal, así como la vigilancia médica y tecnológica del bienestar materno e infantil.

El **Programa de Investigación** que aquí se propone tiene los siguientes objetivos:

1. Generar bases de datos con información clínica y registros fisiológicos perinatales de la comunidad que asiste para atención obstétrica, perinatal y pediátrica al CIMIGen.
2. Identificar indicadores fisiológicos de bienestar materno e infantil en las diferentes etapas de evolución del embarazo y el puerperio.
3. Validar científicamente la utilidad de factores de riesgo perinatal.
4. Contribuir en la prevención de secuelas asociadas con los distintos grados de riesgo perinatal mediante la detección, seguimiento y manejo tempranos.
5. Analizar el patrón de crecimiento y desarrollo psicomotor de los niños con distintos grados de desarrollo perinatal que aporten datos útiles a otros servicios asistenciales para la atención de niños con problemas.
6. Desarrollar tecnología médica no-invasiva para fortalecer la vigilancia madre-hijo.

7. Formar y capacitar profesionales de la salud en el área de atención madre-hijo.

### **¿Cuál es el plan general del Programa?**

Obtener información clínica y fisiológica mediante la realización de estudios en los siguientes *momentos*:

En cada trimestre del embarazo (antes de la semana 36).

En el embarazo a término (entre las semanas 37 a 42).

Durante el trabajo de parto.

A las 24 horas y a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento.

Los estudios maternos para los *momentos a, b y d* se realizarán en dos *condiciones*:

Acostada manteniendo el tórax a 45°.

Recargada sobre una mesa inclinada a 70°.

Durante el trabajo de parto (*momento c*) los estudios se realizarán en la posición más cómoda para la madre.

Los estudios en el recién nacido o en el infante se realizarán estando el bebé acostado y dormido en su cuna, en presencia de la madre. Los estudios infantiles incluyen la videograbación de su conducta.

### **¿Cuáles son los estudios específicos que se realizarán como parte del Programa?**

Los estudios dependerán de la *etapa* de ingreso y aceptación al programa, de manera que Ud. podrá participar en cualquiera o en todos los estudios que corresponden a las siguientes 9 *etapas*:

#### **Etapas 1, 2, 3 y 4 (durante cada trimestre y en el embarazo a término):**

Composición corporal materna.

Electrocardiograma materno estándar.

Electrocardiograma materno-fetal (registro abdominal).

Oximetría materna superficial en dedo.

Presión arterial materna continua e indirecta.

Ultrasonido obstétrico (perfil biofísico, crecimiento fetal).

Dependiendo de la disponibilidad de tiras reactivas, hemoglobina y glucosa sanguínea materna.

#### **Etapa 5 (durante el trabajo de parto):**

Oximetría materna superficial en dedo.

Electrocardiograma materno-fetal (registro abdominal).

Electrohisterograma multicanal (9-12 derivaciones).

#### **Etapa 6 (a las 24 horas después del nacimiento):**

Composición corporal materna.

Electrocardiograma materno, estándar y de varios minutos.

Oximetría materna superficial en dedo.

Presión arterial materna continua e indirecta.

Electrocardiograma del recién nacido, plano frontal y de varios minutos.

Electroencefalograma del recién nacido.

Oximetría superficial del recién nacido.

Escala de neurodesarrollo del recién nacido.

### **Etapas 7, 8 y 9 (a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento):**

Composición corporal materna.

Electrocardiograma materno, estándar y de varios minutos.

Oximetría materna superficial en dedo.

Presión arterial materna continua e indirecta.

Electrocardiograma infantil, estándar y de varios minutos.

Electroencefalograma infantil (12 derivaciones).

Oximetría superficial infantil.

Escala de neurodesarrollo infantil.

### **¿Cuál es la duración de los estudios a realizar en cada etapa del Programa?**

La duración estimada de los estudios a realizar en cada *etapa* será de una a una hora y media, con excepción de los estudios en la *etapa 5* donde la duración total de los estudios dependerá de la evolución de su trabajo de parto.

### **¿Se debe participar en todas las etapas del Programa?**

Usted puede elegir todas, o sólo alguna o algunas de las 9 *etapas* mencionadas. Además, podrá elegir que los estudios después del nacimiento sean realizados sólo a usted, a su hijo(a) o a ambos(as).

### **¿Cuál sería su participación en el Programa?**

Su participación es muy importante y consiste en:

Asistir puntualmente a las citas programadas durante su embarazo y acceder a las evaluaciones correspondientes (*Etapas 1, 2, 3 y 4*).

Acceder a la evaluación durante el trabajo de parto (*Etapa 5*).

Acceder a la evaluación de usted y/o de su hijo(a) a las 24 horas del nacimiento (*Etapa 6*).

Asistir puntualmente a las 3 citas programadas, a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento, y acceder a las evaluaciones correspondientes de usted y/o de su hijo(a) (*Etapas 7, 8 y 9*).

Proporcionar los datos médicos y socio-económicos solicitados.

Programar y permitir una visita, de aproximadamente una hora, en su hogar a los seis meses después del nacimiento para observar el comportamiento de su hijo(a).

### **¿Cuáles son los beneficios por su participación en el Programa?**

Tener mayor acercamiento al proceso de su embarazo mediante estudios adicionales que ofrezcan información para su seguimiento en CIMIGen.

La oportunidad de detección temprana de eventos sugestivos de anormalidad durante el embarazo y cualquier desviación del crecimiento y desarrollo psicomotor después del nacimiento de su hijo(a). En caso de detección de eventos con sospecha de anormalidad, estos serán comunicados inmediatamente a su médico o licenciada tratante en CIMIGen.

La oportunidad de ser incluido en el Programa de Cuidado Integral del Niño del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría en caso de que su hijo(a) lo requiera.

A largo plazo el beneficio será contribuir en la identificación de condiciones adecuadas de bienestar materno-infantil de nuestra comunidad y, consecuentemente, en la prevención de problemas de salud que pudieran presentarse durante los periodos pre-, intra- y post-parto.

### **¿Existe algún riesgo por los estudios que se realicen?**

El riesgo es similar al que se tiene por evaluaciones clínicas habituales. Todas las pruebas y estudios que se llevan a cabo dentro del *Programa de Investigación* son **no-invasivos** y realizados por personal debidamente capacitado. A la fecha, no se conocen efectos adversos sobre la madre ni sobre el bebé de ninguna de las técnicas y procedimientos que se utilizarán. Durante la punción en el dedo para la obtención de sangre habrá la molestia habitual en la zona. Durante la prueba de inclinación, algunas madres podrían sentir mareo que se resuelve con el regreso a la posición acostada.

### **¿Cuáles son los derechos al participar en este *Programa de Investigación*?**

Es importante aclarar que usted tiene toda la libertad para NO aceptar o dejar de participar en el momento en que usted así lo desee, en este *Programa de Investigación*, **sin que ello afecte la calidad de la atención de los servicios que usted reciba de CIMIGen.**

En caso de aceptar participar en el programa de investigación, usted contará con los siguientes derechos:

Recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda acerca del programa de investigación, sus riesgos u otros asuntos relacionados directamente con este *Programa de Investigación*.

Tener la seguridad de que se mantendrá la confidencialidad de la información proporcionada. Gratuidad en las valoraciones y estudios realizados a usted y su hijo(a) que correspondan al *Programa de Investigación para la Vigilancia Madre-Hijo* durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo.

**Muchas gracias**

# Anexo III

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN PARA LA VIGILANCIA MADRE-HIJO DURANTE EL EMBARAZO, EL PUERPERIO Y SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO



Para poder ser aceptados en el *Programa de Investigación para la Vigilancia Clínico-Fisiológica Madre-Hijo* durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo deberán contestar las siguientes preguntas:

	Sí	No
¿Está(n) de acuerdo en acudir a las citas programadas durante su embarazo y que se le practiquen los estudios correspondientes a una o varias de las ETAPAS 1, 2 y 3 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en acudir a la cita programada hacia el final de su embarazo y que se le practiquen los estudios correspondientes a la ETAPA 4 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen los estudios correspondientes al programa específico?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen los estudios durante el trabajo de parto, correspondientes a la ETAPA 5 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen estudios a Ud. y/o a su hijo a las 24 horas después del nacimiento, correspondientes a la ETAPA 6 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en acudir a 3 citas programadas después del nacimiento para que se practiquen los estudios maternos correspondientes a las ETAPAS 7, 8 y 9 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que en las mismas 3 citas (ETAPAS 7, 8 y 9 del programa) después del nacimiento se le practiquen a su hijo(a) los estudios de neurodesarrollo y fisiológicos?		
¿Está(n) de acuerdo en que se haga una visita al hogar para observar el comportamiento de su hijo(a)?		
¿Está(n) de acuerdo en que todas las sesiones y evaluaciones que se le practiquen a su hijo(a) (Etapas 7, 8 y 9) sean videograbadas y utilizadas en la formación de profesionales de la salud?		
¿Ha(n) entendido la carta informativa?		
¿Ha(n) tenido oportunidad de preguntar y discutir en qué consiste su participación y la de su hijo(a)?		
¿Está(n) de acuerdo en que los datos recopilados de las evaluaciones de la madre y de su hijo(a) sean utilizados con fines de investigación, conservando la confidencialidad y el anonimato?		

En caso de decidir participar, por favor firmen la presente carta. Ello implica que aceptan consciente y voluntariamente participar en el *Programa de Investigación* dentro de las etapas que marcó con **SI**.

Madre (nombre completo): \_\_\_\_\_ Hijo(a) (nombre): \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma de consentimiento: \_\_\_\_\_

Padre o Tutor(a) (nombre completo): \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma de consentimiento: \_\_\_\_\_

Testigo 1 (nombre completo): \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Testigo 2 (nombre completo): \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_.

Le agradecemos su disposición para participar y le recordamos que de no poder llegar puntualmente a las citas de este *Programa de Investigación*, éstas podrán ser reprogramadas si nos avisa con anticipación en cualquiera de los siguientes números telefónicos: 58044632, 58044734.

## Anexo IV

# Especificaciones técnicas del sistema de adquisición MONICA AN24

### Section 10 – Specifications

10.1	Measures	Time Maternal activity Clinical Event marker Electrophysiological signal	- Real-time clock - 3-axis accelerometer - Button - 3 differential channels
10.2	Calculated	FHR MHR Maternal Activity (4 levels, inactive to very active)	- range 60-240 beats/minute, 2 sec average - range 40-240 beats/minute, 2 sec average
10.3	Storage	Internal micro SD card	
10.4	Interfaces	Download: User:	- USB – download stored data to computer - Wireless - real-time data transfer using Bluetooth - LED indicator 1: Yellow – battery status - LED indicator 2: Green – signal quality - LED indicator 3: Orange – memory status - Button 1: On/ Off button - Button 2: Event marker
10.5	Data Format	Series 50 protocol via Bluetooth	
10.6	Battery	Rechargeable lithium polymer 3.6V 2400mA-hours	
10.7	Battery Charger	Input (100-240V, 50-60Hz), UK\EU\US adapter Output DC 5V 1A USB PC connection	
10.8	Dimensions	11.5 x 5.5 x 2.0cm including lead assembly	
10.9	Weight	105g excluding lead assembly	
10.10	OpTemp	0 to + 40 °C	
10.11	Storag Temp	0 to + 40 °C	
10.12	Approval	CE approved (Directive 93/42/EEC)	

# ANEXO V

## Tablas completas

**Tabla completa 2.** Características generales de la población de estudio: madre (en color azul claro) y recién nacido (en color rosa) .Se incluye el peso de la madre al inicio del embarazo.

N	EDAD	PESO	TALLA	HISTORIAL REPRODUCTIVO	DESENLACE	APGAR 5 MINUTOS	S.G. POR FUM	SILVERMAN 10 min	CAPURRO	PESO AL NACER
	Años	Kg	Cm			Puntos	Semanas	Puntos	Semanas	g
1	24	46.5	145	MULTIGESTA	PARTO	9	39.1	2	39.1	2990
2	30	61	158	PRIMIGESTA	PARTO	9	39.2	0	39.6	2900
3	18	73.3	160	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.1	0	40.2	3360
4	23	86.9	169	PRIMIGESTA	PARTO	9	40.2	0	39	3450
5	21	52	150	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	39	0	38.5	2750
6	27	54	155	PRIMIGESTA	PARTO	7	41.5	4	41.4	3300
7	28	56.8	159	MULTIGESTA	PARTO	9	40	0	40.6	3090
8	26	74.5	156	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	42	1	38	2630
9	18	62	153	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	38	2	39	3310
10	31	86	160	MULTIGESTA	CESÁREA	9	39.1	0	40	3740
11	24	68	150	PRIMIGESTA	PARTO	9	38	0	40.3	3360
12	31	64	154	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.2	0	39	2730
13	32	58	154	MULTIGESTA	CESÁREA	9	40.5	0	40	3180
14	27	48	163	MULTIGESTA	PARTO	9	39.1	0	39	3220
15	18	62	157	PRIMIGESTA	PARTO	9	37.3	0	37	3000
16	32	62	145	MULTIGESTA	PARTO	9	40	0	39	3700
17	27	45	151	MULTIGESTA	PARTO	8	39.3	2	41	3100
18	32	55	152	MULTIGESTA	PARTO	9	38.3	1	39	3060
19	28	63.9	153	MULTIGESTA	CESÁREA	9	38.2	0	39	3250
20	18	51.2	157	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.2	0	38	2850
21	32	65	158	MULTIGESTA	PARTO	9	41	0	41	3020
22	22	63.5	158	MULTIGESTA	PARTO	9	39	0	39.6	3500
23	24	76.1	161	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.1	0	38	3400
24	28	69	158	PRIMIGESTA	PARTO	9	39.1	0	39	3440
25	31	60.4	159	MULTIGESTA	PARTO	9	41.5	0	39	3730
26	32	63	165	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.5	1	40	3180
27	18	107	153	MULTIGESTA	CESÁREA	9	40	1	38	2960
28	30	66.5	160	MULTIGESTA	PARTO	9	37.4	0	39	2810
29	26	64	168	MULTIGESTA	PARTO	9	40.3	0	40.4	3320

N	EDAD	PESO	TALLA	HISTORIAL REPRODUCTIVO	DESENLACE	APGAR 5 MINUTOS Puntos	S.G. POR FUM Semanas	SILVERMAN 10 min Puntos	CAPURRO Semanas	PESO AL NACER g
<b>30</b>	36	58	152	PRIMIGESTA	CESÁREA	9	40.3	1	39	2920
<b>P</b>	<b>26</b>	<b>64</b>	<b>156</b>			<b>8.9</b>	<b>39.6</b>	<b>0.50</b>	<b>39.3</b>	<b>3175</b>
<b>D</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>6</b>			<b>0.6</b>	<b>1.2</b>	<b>0.94</b>	<b>1.0</b>	<b>297</b>

\*P = Promedio, D= Desviación estándar.

**Tabla completa 3.** Características de la población de estudio durante el trabajo de parto.

N	DILATACIÓN (cm)	DILATACIÓN (cm)	BORRAMIENTO (%)	BORRAMIENTO (%)	ACTIVIDAD UTERINA Contracciones en 10 min	ACTIVIDAD UTERINA Contracciones. en 10 min	TIEMPO TRANSCURRIDO Horas	DURACIÓN TOTAL horas
	LAB_NCON	LAB_CON	LAB_NCON	LAB_CON	LAB_NCON	LAB_CON		
1	2	2	30	30	4	4	3.5	14
2	3	3	50	50	0	4	2.5	17
3	1.5	1.5	40	40	2.5	3	14	24
4	5.5	5.5	60	60	1	4	8	17
5	3	3	50	50	3	3	3	4
6	4.5	4.5	80	80	1	3	2	7
7	8	8	80	80	3	3	2.5	8
8	1	1	0	0	1	4	3	7
9	2	2	30	30	0	3	4	14
10	5	5	60	60	2	2	3.5	12
11	6	6	70	70	3	3	4	8
12	4	4	50	50	0	3	1.5	12
13	1	4	0	30	2	4	28.1	36
14	9	9	90	90	2.5	4	8.5	12
15	2	2	50	50	3	4	0.3	3
16	10	10	90	90	3	4	0.5	3
17	9	5	90	80	2	4	7.5	10
18	10	9	100	90	0	5	1.5	4
19	7	7	60	60	0	4	15	18
20	2	2	70	70	3.5	4	3	13
21	8	8	90	90	0	4	24	26
22	2	2	60	60	0	4	1.5	4
23	3	3	20	50	3.5	4	2.5	12
24	2	2	70	70	2	4	1	9
25	3	3	50	60	1	4	20	24
26	0	0	0	0	0	4	1.5	22
27	1	1	0	0	2	4	3	11
28	5	5	70	70	2.00	4	0.1	2
29	5	5	70	70	2	3	3.5	12
30	2	2	0	0	2	4	2.5	25
<b>P</b>	<b>4.2</b>	<b>4.1</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>1.7+</b>	<b>3.7</b>	<b>5.8</b>	<b>13.0</b>
<b>D</b>	<b>2.9</b>	<b>2.6</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>1.3</b>	<b>0.6</b>	<b>7.1</b>	<b>8.1</b>

\*P = Promedio, D= Desviación estándar.

+ p < 1x10<sup>-6</sup>, entre actividad uterina de LAB\_CON Y LAB\_NCON.

Se realizó una prueba t pareada con un nivel de significancia de p < 0.01.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ANÁLISIS DE LA DINÁMICA EN EL CORTO PLAZO  
DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA  
EN MUJERES DURANTE EL TRABAJO DE PARTO**

Tesis que presenta  
**Ing. José Javier Reyes Lagos**  
Para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica)**

ASESORES:

Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Jurado calificador:

Presidente:

Dra. Claudia Lerma González

INCICH

Secretario:

Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

UAM-I

Vocal:

Dr. Carlos Vargas García

CIMIGen

México, D.F. a 19 de abril de 2013.



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Fecha : 17/04/2013  
Página : 1/1

**CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO**

La Universidad Autónoma Metropolitana extiende la presente CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO de MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA) del alumno JOSE JAVIER REYES LAGOS, matrícula 2111800270, quien cumplió con los 132 créditos correspondientes a las unidades de enseñanza aprendizaje del plan de estudio. Con fecha diecinueve de abril del 2013 presentó la DEFENSA de su EXAMEN DE GRADO cuya denominación es:

ANALISIS DE LA DINAMICA EN EL CORTO PLAZO DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN MUJERES DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

Cabe mencionar que la aprobación tiene un valor de 60 créditos y el programa consta de 192 créditos.

El jurado del examen ha tenido a bien otorgarle la calificación de:

*Aprobar*

**JURADO**

Presidenta

DRA. CLAUDIA LERMA GONZALEZ

Secretario

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

Vocal

DR. CARLOS VARGAS GARCIA

**UNIDAD IZTAPALAPA**

**Coordinación de Sistemas Escolares**

Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, México, DF, CP 09340 Apdo. Postal 555-320-9000, Tels. 5804-4880 y 5804-4883 Fax: 5804-4876