

**Evaluación de la Regulación Cardiovascular
en Fetos con RCIU**

Tesis que presenta

Eliseo Portilla Islas

Para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA División de Ciencias Básicas e Ingeniería



Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa
División de Ciencias Básicas e Ingeniería



**Evaluación de la Regulación Cardiovascular
en Fetos con RCIU**

Tesis que presenta
Eliseo Portilla Islas
Para obtener el grado de:
Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesores:

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Dr. Ramón González Camarena

Jurado Calificador:

Presidente: Dr. Juan Carlos Bello Muñoz

Secretario: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Vocal: Dr. Mario E. Guzmán Huerta

HVdH

UAM-I

INPer

Resumen.

La restricción de crecimiento intrauterino es una condición que no permite al feto alcanzar su peso y talla adecuados durante su desarrollo. La restricción del crecimiento afecta a un 10% de los embarazos [1].

Los escenarios que se identifican de alto riesgo para el feto están enmarcados por alteraciones hemodinámicas, visibles mediante ultrasonido en la forma de onda producida por la velocidad del flujo sanguíneo a través de diversos vasos. Esta investigación se dirigió a un escenario previo, para el que existe un menor crecimiento en el feto (por debajo del percentil 3, evaluado en tablas especiales para la población mexicana) pero sin presentar una alteración hemodinámica observable de forma convencional.

Hipótesis y objetivo: Asumiendo que existen alteraciones no identificables en la parte hemodinámica pero que sí afectarían a los sistemas más sensibles del feto, como lo es el sistema nervioso autónomo (SNA), en la presente tesis se planteó la hipótesis de que los fetos con restricción del crecimiento intrauterino y sin alteración hemodinámica mostrarían alteraciones en la regulación autonómica, expresada por pérdida de la irregularidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y disminución en la regulación ejercida por el vago. En consecuencia, el objetivo fue determinar si existían diferencias en la regulación ejercida por el SNA en fetos diagnosticados con restricción del crecimiento intrauterino, sin alteraciones hemodinámicas, evaluando el comportamiento autonómico por medio del análisis lineal y no lineal de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.

Métodos: Se realizaron electrocardiogramas abdominales a mujeres embarazadas, pacientes del Instituto Nacional de Perinatología en la ciudad de México (INPer), con fetos de entre 30 y 37 semanas de gestación, incluyéndose 13 fetos con restricción del crecimiento intrauterino sin alteración hemodinámica (R1) y 11 fetos con crecimiento normal que se utilizaron como grupo control (R0). La duración de los registros de ECG abdominal fue de 10 minutos, en paralelo a la obtención del ECG se realizó un ultrasonido para observar movimientos corporales de los fetos.

A partir de los ECG abdominales se obtuvieron las series de tiempo latido a latido de los fetos. De cada una de las series de tiempo obtenidas se seleccionaron 5 minutos para realizar el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca con los siguientes índices: temporales (*mean HR RR*, *SDNN*, *RMSSD*); en frecuencia (*HF pow*, *LF pow*, *HF peak*, *LF peak*, *LF/HF*); de análisis no lineal (*alfa 1*, *samp Ent*).

Resultados: Se realizaron 63 ECG abdominales de los cuales se recuperaron 24 series de tiempo de intervalos RR fetales provenientes de distintas pacientes, 13 de fetos con RCIU sin alteración hemodinámica (R1), y 11 de fetos utilizados como grupo control (R0). La comparación estadística entre los valores de los índices obtenidos en cada grupo mostró diferencias significativas ($p < 0.05$) únicamente en la actividad regulatoria ejercida por el nervio vago (índices *RMSSD* y en *HFpow*).

Discusión: No se observó un comportamiento que sugiera una condición adversa manifestada como una pérdida de la irregularidad en las fluctuaciones cardíacas, o una disminución de la actividad regulatoria ejercida por el nervio vago. Sin embargo, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en los índices de la actividad vagal.

La mayor regulación ejercida por el SNA mediante la actividad vagal, en los fetos con RCIU sin alteración hemodinámica, se intenta explicar mediante mecanismos compensatorios, hormonales, de interacción materna, inflamatorios y de funcionamiento errático del SNA.

Conclusiones: No se sostuvo la hipótesis original; no obstante, sí se encontraron diferencias significativas entre el grupo con restricción sin alteración hemodinámica y el grupo con crecimiento normal, lo anterior evidencia que enfrentan escenarios fisiológicos diferentes, caracterizados por una mayor regulación vagal en los fetos con RCIU sin alteración hemodinámica.

Aunque en el presente estudio no se incluyeron fetos con RCIU y alteraciones hemodinámicas, es posible que éstos ya presenten disfunción autonómica con reducción de la variabilidad modulada por el vago y pérdida de irregularidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.

Contenido

Resumen.....	i
Contenido.....	iii
Índice de ilustraciones.....	v
Índice de gráficas.....	vi
Índice de tablas.....	vii
1 Introducción	1
1.1 Restricción del Crecimiento Intrauterino.....	1
1.1.1 Restricción del Crecimiento Intrauterino por Insuficiencia Placentaria.....	2
1.1.2 Restricción del Crecimiento Intrauterino con alteración hemodinámica.....	3
1.1.3 Restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica.....	4
1.2 Sistema nervioso autónomo fetal y su respuesta a la restricción del crecimiento	5
1.2.1 Evaluación del SNA mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	5
1.3 Variabilidad de la frecuencia cardiaca en fetos con RCIU	8
1.4 Justificación	9
1.5 Objetivos.....	9
1.5.1 Objetivo general.....	9
1.5.2 Objetivos específicos.....	9
1.6 Hipótesis	10
2 Métodos	11
2.1 Sujetos.....	11
2.2 Obtención del ECG abdominal.....	12
2.3 Obtención de Imagen Fetal.....	12
2.4 Digitalización del ECG abdominal.....	13
2.5 Procesamiento de señales de ECG fetal.....	14
2.5.1 Identificación de señales procesables.....	14
2.5.2 Obtención de las series de tiempo de los intervalos R-R Fetales.....	15
2.6 Comportamiento del SNA mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal.....	16

2.6.1	Análisis de las fluctuaciones de frecuencia cardiaca mediante el software Kubios HRV.	16
2.7	Estadística	17
3	Resultados.....	18
3.1	Series de tiempo de los intervalos RR latido a latido	19
3.2	Edad Gestacional	20
3.3	Movimientos corporales fetales	21
3.4	Frecuencia cardiaca media y estado conductual de los fetos	22
3.5	Índices de actividad simpato-vagal conjunta	23
3.6	Índices influidos mayoritariamente por el nervio vago.	24
3.7	Frecuencia central de la potencia en baja y alta frecuencia	25
3.8	Relación Simpato-vagal / vago	26
3.9	Índices no lineales relacionados con la estructura de la regulación y el número de componentes que intervienen en la regulación.	27
3.10	Tablas de resultados	28
4	Discusión	29
4.1	El control sobre variables que pudiesen afectar los índices de VFC.	30
4.2	Indicadores de actividad simpática y parasimpática conjunta.	31
4.3	Los parámetros no lineales como indicadores de la estructura e interacciones complejas que intervienen en la regulación	31
4.4	Regulación vagal aumentada en fetos con restricción del crecimiento	32
4.5	Aumento de la regulación vagal e igualdad en frecuencia cardiaca media	33
4.6	Posibles razones por las que existe aumento en la actividad vagal de los fetos con RCIU e igualdad de la frecuencia cardiaca.....	34
4.7	Sugerencias con base en los resultados obtenidos	40
5	Conclusión.....	42
	Anexo 1	43
	Anexo 2	44
	Bibliografía.....	45

Índice de ilustraciones

Ilustración 1, Invasión trofoblástica: A) Antes del embarazo B) RCIU y/o Pre-eclampsia, c) Embarazo normal. Basado en la imagen de Natural Killers cells and pregnancy, publicado en Nature Reviews Immunology (September 2002, p.p. 656-663).	2
Ilustración 2, Ondas Doppler de arteria uterina, arteria umbilical, ducto venoso y arteria cerebral media. Del lado izquierdo se muestran las formas normales y del lado derecho las alteradas por RCIU. Imagen modificada de [11].	3
Ilustración 3, Posición de los electrodos para obtener ECG abdominal.	12
Ilustración 4, Visualización de las señales digitalizadas en AcqKnowledge. A las señales se les aplicó un filtro para eliminar las componentes de baja frecuencia.	13
Ilustración 5, Diagrama de la obtención del ECG abdominal. A) Electrodo en paciente, B) Equipo amplificador ECG, C) Digitalización mediante Biopac, D) Obtención y almacenamiento de las señales.	13
Ilustración 6, Ejemplo de dos señales de ECG Abdominal. En la parte superior existen complejos periódicos identificables. En la parte inferior se muestra otra señal con posibles complejos R, encerrados en círculos, aunque de diferente forma y aperiódicos. También se observan señales que pudiesen ser ruido o complejos fetales, secciones subrayadas. La señal de la parte superior se considera procesable, la de abajo no procesable.	14
Ilustración 7, Vista del programa computacional Varmi acqC desarrollado en la UAM-I..	15
Ilustración 8, Obtención de las series de tiempo a partir del ECG abdominal, la flecha indica la localización del pico R fetal.	15
Ilustración 9, Interface del programa Kubios HRV donde se observa la selección del periodo igual a 5 minutos.	16
Ilustración 10, Pruebas estadísticas para comparar resultados	17
Ilustración 11, Series de tiempo de los intervalos RR obtenidos de un feto con crecimiento normal (A) y un feto con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica (B)	19
Ilustración 12, Serie de tiempo de los intervalos RR de un feto con restricción del crecimiento que muestra desaceleraciones periódicas.	19
Ilustración 13, A) Inervación del sistema simpático y parasimpático al corazón. B) Efectos de la estimulación simpática y parasimpática en el gasto cardíaco, imagen tomada del libro Fisiología médica Guyton 11a Ed.	33
Ilustración 14, posibles causas para un aumento en la modulación vagal sin disminuir la frecuencia cardíaca	34
Ilustración 15, Vía colinérgica antiinflamatoria y su posible interacción en la regulación cardíaca. Imagen modificada de Huston JM [38].	37
Ilustración 16, Movimientos corporales fetales que generan un aumento en la frecuencia cardíaca, visible en la curva señalada con la flecha.	38

Índice de gráficas

Gráfica 1, Distribución de las edades gestacionales de los fetos con restricción sin alteración hemodinámica (R1) y grupo control (R0).....	20
Gráfica 2, Movimientos corporales de los fetos.....	21
Gráfica 3, Frecuencia cardiaca media (mean HR) y Estado conductual (STD HR) en fetos sin RCIU (R0) y fetos con RCIU sin alteración hemodinámica (R1)	22
Gráfica 4, Diferencias entre la actividad regulatoria simpática y vagal conjunta en R0 y R1, utilizando un índice de dominio temporal SDNN, y otro de potencia en el dominio de frecuencia mediante modelo autoregresivo en la banda de (0.04-0.15)Hz	23
Gráfica 5, Diferencias en la actividad vagal medida mediante las diferencias entre intervalos consecutivos (RMSSD) y el índice espectral autoregresivo en la banda (0.2-1.5)Hz	24
Gráfica 6, Diferencias entre los picos de frecuencias e la banda de baja frecuencia (LF Peak) y de alta frecuencia (HF Peak). De ellos el último relacionado con la arritmia respiratoria en los fetos.....	25
Gráfica 7, Relación del equilibrio simpatico vagal, determinada por LF/HF	26
Gráfica 8, Diferencias en índices no lineales entre fetos con y sin restricción sin alteración hemodinámica.....	27
Gráfica 9, Índices vagales y simpato-vagales de las madres de los fetos estudiados.....	35
Gráfica 10, Dispersión de la frecuencia cardiaca en relación con el índice RMSSD.....	39

Índice de tablas

Tabla 1, Antecedentes previos de importancia ante un caso de RCIU, M. Guzmán 2008.....	1
Tabla 2, Análisis estadístico de los índices de VFC.....	28
Tabla 3, Edad gestacional, número aproximado de movimientos fetales, peso al nacer y sexo de los fetos.....	28
Tabla 4, Potencia estadística de los índices RMSSD, HFpow y alfa-1. Las columnas muestran la diferencia de medias (Dif medias), la desviación estándar agrupada (DEA), y la potencia estadística (Potencia).....	28
Tabla 5, Diferencias en los efectos causados por adrenalina y noradrenalina, los cuales son similares a los efectos producidos por la rama simpática del SNA basado en Guyton-Hall [18]	36

1 Introducción

El feto depende de varios elementos para lograr un desarrollo adecuado: las características genéticas heredadas de los padres, la salud propia del feto, la adecuada función de la placenta, así como la salud de la madre y el medio ambiente, influyen para determinar las condiciones que presente al nacer [2].

1.1 Restricción del Crecimiento Intrauterino

La Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU), se define como la incapacidad del feto para alcanzar el potencial genético de crecimiento [2]. Afecta un 10% de los embarazos, se considera la segunda causa de muerte perinatal [3], además de relacionarse con afectaciones de tipo cardiovascular, metabólico y neurológico a lo largo de la vida postnatal [4] [5] [6].

Anteriormente se consideraba que la restricción del crecimiento estaba presente en todos los fetos por debajo de un percentil de crecimiento (p3 ó p10) y que podía tener origen en factores fetales, maternos o placentarios, [7] (ver anexo 1). Hoy en día el concepto se ha refinado hasta definirlo como una patología determinada que tiene su origen en condiciones particulares de hipoxia placentaria, y que difiere de otras alteraciones en el crecimiento fetal [2] [8] [9]. Sin embargo, existen antecedentes maternos importantes ante un caso de RCIU, ver Tabla 1

Antecedentes de importancia en RCIU
Peso al nacer, edad gestacional, y percentiles de partos previos
Patologías prenatales: hemorragias, gestación múltiple, preeclampsia
Índice de masa corporal materno previo al embarazo y ganancia de peso
Complicaciones médicas: hipertensión crónica, diabetes, anemia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar.

Tabla 1, Antecedentes previos de importancia ante un caso de RCIU, M. Guzmán 2008 [2].

1.1.1 Restricción del Crecimiento Intrauterino por Insuficiencia Placentaria.

Se sabe que la insuficiencia placentaria tiene su origen durante la segunda invasión trofoblástica que ocurre entre las semanas gestacionales 16 y 18. En condiciones normales, el trofoblasto de la segunda invasión destruye parte del músculo y tejido elástico de las arterias espirales en la región del miometrio, impidiendo que respondan adecuadamente a los elementos vasoconstrictores, Ilustración 1 C). En la RCIU falla la segunda invasión trofoblástica, permitiendo que las arterias espirales se contraigan creando una alta resistencia al flujo sanguíneo que se dirige a la placenta [13] [14], (Ilustración 1-B).

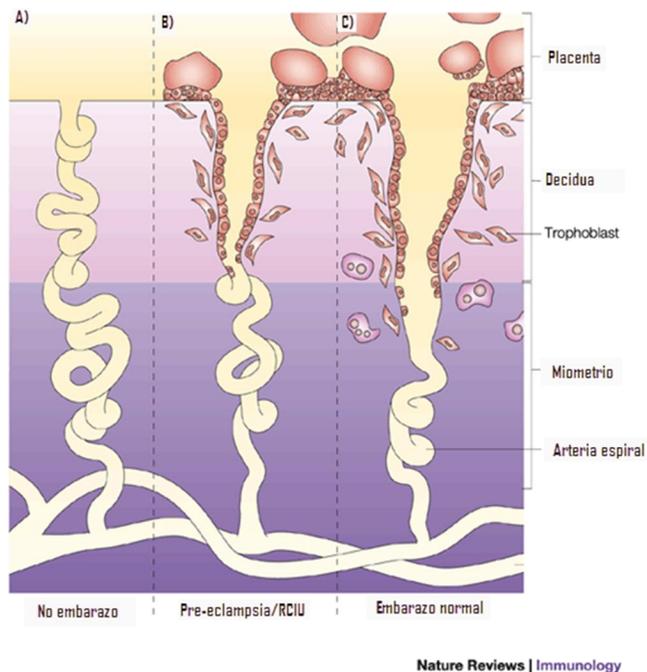


Ilustración 1, Invasión trofoblástica: A) Antes del embarazo B) RCIU y/o Pre-eclampsia, c) Embarazo normal. Basado en la imagen de Natural Killers cells and pregnancy, publicado en Nature Reviews Immunology (September 2002, p.p. 656-663).

Cuando existe insuficiencia placentaria, el feto recibe una menor cantidad de oxígeno y nutrientes lo que desencadena mecanismos que le permiten hacer frente a esta condición adversa. La primera adaptación consiste en disminuir la actividad física; la segunda adaptación disminuye la actividad celular lo que generalmente produce crecimiento asimétrico, caracterizado por crecimiento normal de la cabeza y un menor crecimiento en el área abdominal.

Posteriormente los mecanismos compensatorios inician con la redistribución del flujo sanguíneo a los órganos más importantes y sensibles a la hipoxia, dando preferencia a la irrigación de cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales, y disminuyendo el aporte a hígado, intestino piel y extremidades [14] [3].

1.1.2 Restricción del Crecimiento Intrauterino con alteración hemodinámica

Los escenarios que se consideran de alto riesgo para el feto están enmarcados por alteraciones hemodinámicas producidas por la redistribución de flujos sanguíneos. En la clínica se analizan las formas de onda producidas por la velocidad del flujo sanguíneo a través de diversos vasos mediante ultrasonido Doppler [15].

Los vasos que aportan mayor información sobre la redistribución de flujos son: Arterias uterinas; afectadas por problemas en la implantación de la placenta, RCIU y preeclampsia; Arterias umbilicales; sensibles a los cambios en la resistencia vascular de la placenta y por lo tanto su comportamiento representa un fuerte indicador del estado de la insuficiencia placentaria; Ducto venoso; que indica cambios en la centralización del flujo sanguíneo adquiriendo la función de un *by-pass* de la circulación fetal a través del hígado; Arteria cerebral media; la que en diversos modelos de hipoxia muestra un cambio en el flujo debido a su dilatación.

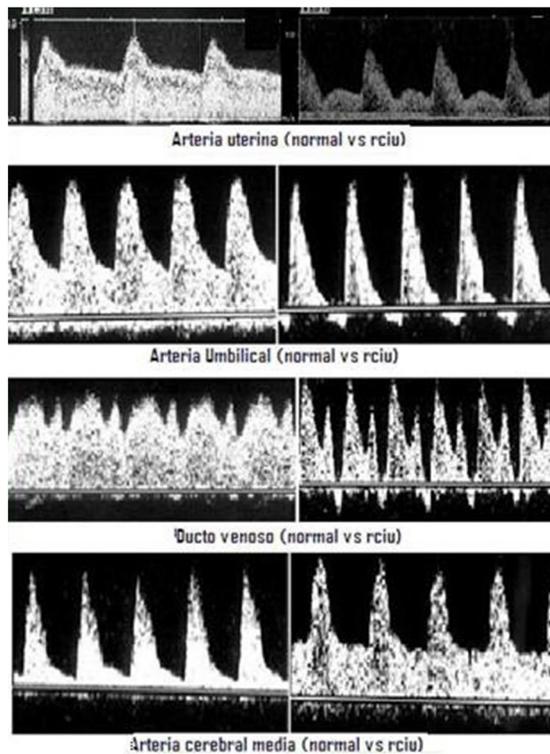


Ilustración 2, Ondas Doppler de arteria uterina, arteria umbilical, ducto venoso y arteria cerebral media. Del lado izquierdo se muestran las formas normales y del lado derecho las alteradas por RCIU. Imagen modificada de [11].

1.1.3 Restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica

Antes que las alteraciones hemodinámicas sean suficientemente grandes para observarse mediante estudios *Doppler*, se sabe que existe un periodo de afectación a la placenta en la cual se pierde cerca del 50% de su funcionalidad [16].

Esta primera etapa de restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica, también conocida como periodo silente, o restricción del crecimiento estadio uno (RCIU I) según la clasificación del INPer, suele diagnosticarse mediante la tasa de crecimiento menor al percentil 3 evaluado con tablas propias para la población [2].

Generalmente se consideraba que la restricción sin alteración hemodinámica es sobrellevada por los mecanismos de compensación y que no pone en riesgo la vida del feto ni acarrea problemas a futuro. Sin embargo, el conocimiento actual de la fisiopatología de la restricción, y estudios sobre programación fetal, sugieren que la RCIU sin alteración hemodinámica expone al feto a situaciones adversas que pudieran estarlo afectando en su vida intrauterina y posiblemente en la extrauterina [1] [6] [17].

1.2 Sistema nervioso autónomo fetal y su respuesta a la restricción del crecimiento

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el encargado de controlar la mayor parte de las funciones viscerales del cuerpo humano. Así contribuye a controlar presión arterial, movilidad gastrointestinal, temperatura, entre otras. Integra aferencias proveniente de la paleocorteza, interoreceptores y exteroceptores; posee una parte efectora dividida en dos porciones, simpática y parasimpática, las cuales realizan los ajustes en cuestión de segundos, por lo que se considera un sistema diseñado para responder a situaciones de urgencia [18].

El sistema nervioso autónomo muestra comportamientos distintos ante escenarios fisiológicos y fisiopatológicos diferentes, esto ha sido ampliamente estudiado en adultos [19] [20]. En los fetos, se considera que el SNA está suficientemente desarrollado a partir de la semana 29 [21], aunque probablemente existan manifestaciones funcionales desde la semana 15 [22]. Por lo anterior, se puede considerar que el SNA del feto también responde ante distintos escenarios fisiopatológicos como lo es la restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica.

En el desarrollo de la fisiopatología de la RCIU se presentan numerosas adaptaciones en el feto, algunas encaminadas a la redistribución del gasto cardiaco en diversos órganos y tejidos, otras que se vinculan con adaptaciones en el metabolismo. En esta investigación se asume que los cambios y adaptaciones causados por la RCIU sin alteración hemodinámica son mediados, al menos en parte, por el SNA del feto, por lo que su evaluación se considera importante.

1.2.1 Evaluación del SNA mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Existen diversos métodos para evaluar la función del sistema nervioso autónomo en sus vías simpática y parasimpática. Entre ellos, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se considera un método no invasivo que se dirige a cuantificar la magnitud y la estructura de las diferencias entre intervalos RR de latidos consecutivos. Desde los resultados obtenidos por Hon and Lee en 1965 [23], el método es ampliamente utilizado en la clínica para identificar sufrimiento fetal a la hora del parto. También ha mostrado relevancia clínica en pacientes que han padecido infartos, disfunciones del miocardio y neuropatía diabética [20]. Particularmente resulta importante la investigación que se ha realizado en fetos ante escenarios de hipoxia [24] [25] [26].

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca incluye diversos análisis en tiempo, frecuencia y empleando métodos de análisis no lineal, que rescatan información de la regulación ejercida por el sistema nervioso autónomo [19].

1.2.1.1 Análisis sobre la frecuencia cardiaca y el estado conductual

El análisis de VFC permite entre otros factores cuantificar la modulación de la frecuencia cardiaca instantánea entre cada latido. La modulación de la frecuencia cardiaca se lleva a cabo principalmente por la modificación en el tiempo de disparo del nodo sino atrial, siendo la actividad simpática la que acorta el tiempo de disparo, aumento en la frecuencia cardiaca (\uparrow FC), y la actividad parasimpática quien aumenta el tiempo de disparo mediante el nervio vago, disminución de la frecuencia cardiaca (\downarrow FC).

Frecuencia cardiaca media (*Mean HR*)

La frecuencia cardiaca promedio se ha utilizado como un indicador del bienestar general de los seres humanos, en el feto se considera normal una frecuencia cardiaca entre 120 y 160 latidos por minuto, durante el tercer trimestre. La frecuencia cardiaca promedio está dada por la media de la frecuencia cardiaca instantánea en un periodo de observación.

Estado conductual mediante desviación estándar de la frecuencia cardiaca (*STD HR*)

La frecuencia cardiaca aumenta, normalmente, para cubrir las necesidades metabólicas ante una actividad y posteriormente se reduce para regresar a un estado de reposo. Estas aceleraciones y desaceleraciones pueden relacionarse con el estado conductual según Nijhuis quien en 1982 describió los estándares de evaluación de la conducta fetal [27] que posteriormente fue relacionada por Rezende en 2012 con la desviación estándar de la frecuencia cardiaca [28].

1.2.1.2 Análisis de la actividad simpática y parasimpática conjunta.

La rama simpática está mediada por la hormona adrenalina y el neurotransmisor noradrenalina, mientras que la parasimpática utiliza el neurotransmisor acetilcolina. El tiempo de respuesta a la acetilcolina es mucho más corto que el de la noradrenalina por lo que sólo en periodos relativamente largos se observa el resultado de los efectos ejercidos por ambas ramas [19].

Actividad simpática y parasimpática mediante desviación estándar de intervalos RR (*SDNN*)

La desviación estándar de los intervalos RR es un indicador de la variabilidad global de los datos, al medirse en un periodo de tiempo relativamente largo, en este caso igual a 5 minutos. La variabilidad está mediada por el sistema simpático y parasimpático de manera conjunta.

Potencia espectral de baja frecuencia (*LFPow*)

Otra forma de medir la actividad conjunta es mediante el análisis de las bajas frecuencias en una banda que en adultos tradicionalmente se ubica entre 0.04-0.15 Hz¹ [20].

¹ En los fetos la banda se extiende de los 0.04Hz hasta los 0.2 Hz [34]

1.2.1.3 Análisis de la actividad ejercida por el parasimpático (actividad vagal).

El sistema nervioso autónomo en su rama parasimpática ejerce modulación de forma significativamente más rápida que la rama simpática, considerándola causante de las modulaciones ejercidas en corto plazo. La modulación que ejerce sobre el corazón se realiza mediante el nervio vago cuya liberación de neurotransmisores reduce el tiempo de disparo intrínseco del nodo sinusal [18].

Actividad vagal medida por la variabilidad intervalo a intervalo (RMSSD)

La variabilidad entre intervalo e intervalo puede ser cuantificada mediante la raíz cuadrada media de las diferencias cuadráticas sucesivas entre latidos, conocida por sus siglas en inglés como *RMSSD*, Ecuación 1, Ecuación utilizada para obtener el índice *RMSSD*. El índice *RMSSD* es considerado por varios autores como uno de los mejores para determinar la influencia parasimpática [20].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2}$$

Ecuación 1, Ecuación utilizada para obtener el índice *RMSSD*

Potencia espectral de alta frecuencia (HF Pow)

La potencia espectral comprendida en la banda de 0.15 a 0.4 Hz es considerada la banda de alta frecuencia en adultos [20], donde la potencia está prácticamente constituida por la actividad del nervio vago².

1.2.1.4 Análisis del balance en la modulación simpático-vagal

La modulación del ritmo cardiaco es un fenómeno de respuesta que se puede considerar como resultado del balance entre mecanismos autonómicos y la adecuada integración entre sistemas. Muchos autores consideran el cociente bajas frecuencias sobre altas frecuencias (*LF/HF*) como un indicador de esta relación, algunos autores han sugerido que la misma relación pudiese aportar información de la actividad simpática sin que esto haya sido demostrado [20].

² En los fetos la frecuencia de los movimientos respiratorios es mayor por lo que la banda se considera entre 0.2 y 1.5Hz [34]

1.3 Variabilidad de la frecuencia cardiaca en fetos con RCIU

La primera aplicación clínica data de 1965 cuando Hon and Lee propusieron el análisis de la irregularidad en la frecuencia cardiaca para identificar sufrimiento fetal durante el parto [23], demostrando que el SNA responde a un escenario hipóxico.

En 2011 Wajid Aziz y col. realizan análisis de VFC con técnicas lineales y no lineales a 70 niños de entre 9 y 10 años subdivididos en 3 grupos, el primero de crecimiento normal, el segundo con fetos que padecieron RCIU y mostraron peso < 2.5 Kg al nacer, y el tercero que padecieron RCIU y mostraron peso > 2.5 Kg. Los autores encontraron diferencias entre ambos grupos de RCIU, en los índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF, HF, y SamEn, las cuales relacionaron con riesgo de padecer alguna disfunción cardiaca [29].

Leonhard Schäffer y col. (2007), realizan análisis de VFC en tiempo y frecuencia a neonatos normales y pequeños para la edad gestacional, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos [30].

En cuanto a efectos de mortalidad y morbilidad en neonatos Joseph Randall y col. determinaron en 2011 que al detectar neonatos con disminución de variabilidad y aumento de desaceleraciones, y darles mayor cuidado en el tratamiento, se logró disminuir significativamente la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales [31] [32].

Manuela Ferrario y col. (2008), realizan análisis de VFC mediante un cardiotocógrafo comercial a partir de los cuales obtienen medidas de entropía en fetos control, con RCIU y con RCIU tipificado como grave. De lo anterior obtienen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo RCIU grave [25].

En 2011 Fukushima y col. utilizan magnetocardiografía para analizar fetos normales y fetos con RCIU en un análisis de VFC en el dominio de la frecuencia. Estos autores no encuentran diferencias entre los grupos, pero logran apreciar cambios debido a la edad gestacional [24].

Basándose en los artículos anteriores se observa que la VFC muestra diferencias ante escenarios de hipoxia y/u otros escenarios adversos para el feto. También se puede apreciar que existen cambios entre fetos sanos y fetos diagnosticados como RCIU grave, que se presupone tienen alteraciones hemodinámicas. Sin embargo, en estos estudios no se reportaron diferencias entre fetos sanos y fetos con RCIU en etapa inicial (los investigadores no definieron de forma clara si correspondería a una etapa sin alteración hemodinámica). Esto posiblemente debido a la forma en la que ha seleccionado el grupo de RCIU, o a que los análisis no se realizaron latido a latido. Por lo anterior se consideró conveniente estudiar un grupo diagnosticado como RCIU sin alteración hemodinámica, en registros cortos (5 minutos) con información latido a latido.

1.4 Justificación

La RCIU se presenta en 10% de los embarazos. [14] [33].

El daño cardiovascular en fetos que presentan RCIU en estados avanzados es una afectación que se puede constatar mediante el uso de ultrasonido y marcadores biológicos. Sin embargo, los mecanismos y alteraciones fisiológicas autonómicas vinculadas a esta condición no se han explicado a detalle.

De particular interés resulta analizar el comportamiento del sistema autónomo fetal en etapas de la RCIU en las que el ultrasonido *Doppler* y los marcadores biológicos actuales no indican un comportamiento anormal, pero se espera la manifestación de mecanismos compensatorios.

De probarse que existe una intervención específica del SNA en la RCIU sin alteración hemodinámica, se podría contribuir a develar la fisiopatología del fenómeno, y posiblemente a complementar el proceso diagnóstico mediante una técnica accesible de tipo no invasiva.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Determinar si existen diferencias en la regulación ejercida por el sistema nervioso autónomo en fetos diagnosticados con restricción del crecimiento intrauterino sin alteración hemodinámica; evaluando el comportamiento autonómico por medio del análisis lineal y no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca latido a latido.

1.5.2 Objetivos específicos

- Generar una base de datos documentada clínicamente de embarazos con restricción del crecimiento intrauterino que incluya electrocardiogramas abdominales.
- Conformar series de tiempo de intervalos RR fetales, latido a latido a partir del ECG abdominal.
- Evaluar la condición autonómica en fetos con y sin restricción del crecimiento intrauterino, empleando técnicas de análisis lineal y no-lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Determinar la relación que existe entre la alteración clínica provocada por la restricción del crecimiento intrauterino sin alteración hemodinámica con la función autonómica del feto.

1.6 Hipótesis

Los fetos que presentan restricción del crecimiento intrauterino, sin alteraciones hemodinámicas, tendrán afectaciones en la regulación cardiovascular, manifestadas por reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, principalmente en los componentes de alta frecuencia, y por pérdida de la irregularidad en las fluctuaciones cardíacas.

2 Métodos

Se realizó un estudio transversal a una población de 63 pacientes del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), madres con fetos del tercer trimestre, divididos en un grupo con RCIU sin alteración hemodinámica más un grupo control que no presentó RCIU.

Los grupos mencionados no presentaron patologías que no estuvieran vinculadas a los efectos de la RCIU, tales como malformaciones congénitas o alteraciones genéticas. Se buscó que las edades gestacionales del grupo control no difirieran con las edades de los grupos con RCIU.

De la población total se obtuvieron 24 series de tiempo latido a latido, 13 correspondientes a fetos con RCIU sin alteración hemodinámica y 11 pertenecientes a un grupo control. Con ellas que se realizó el análisis lineal y no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a corto plazo en periodos iguales a 5 minutos.

2.1 Sujetos

Las muestras de sujetos estudiados se trataron de hacer homogéneas en lo referente a edades gestacionales y lugar de residencia de las madres.

Madres:

- Mujeres entre 18 y 35 años residentes y preferentemente nativas de la ciudad de México o alturas similares.
- Preferentemente no diabéticas.
- Sin hábitos de consumo de alcohol tabaco y otras drogas mientras se encontraban gestando.
- Sin medicamentos que pudieran alterar el desempeño del sistema nervioso autónomo y/o cardiovascular del feto.

Fetos:

- Edades gestacionales entre 25 y 38 semanas fechadas por ultrasonido de primer trimestre.
- Sin malformaciones congénitas
- Sin enfermedades genéticas
- Con crecimiento normal para conformar el grupo control (R0)
- Con crecimiento menor al percentil 3 y sin alteración hemodinámica³ para conformar el grupo de restricción (R1)

³ Normalmente el primer cambio en los índices de pulsatilidad (IP) se observa en las arterias umbilicales del feto; se consideran normales los índices de pulsatilidad menores al percentil 95 [40]

2.2 Obtención del ECG abdominal

Se realizó con la madre en posición semi fowler en estado relajado. Se obtuvieron dos derivaciones distintas determinadas por la mejor visualización de los complejos fetales. La señal se adquirió mediante cuatro electrodos de plata para obtener derivaciones bipolares, colocándolos como se muestra en la Ilustración 3, en la parte superior del pubis (1), lado derecho de abdomen (2), lado izquierdo de abdomen (3) y pie derecho como referencia (gnd). Los cuatro electrodos son conectados a un amplificador *Nihon Kohden AB-621G*.

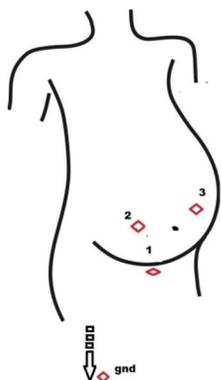


Ilustración 3, Posición de los electrodos para obtener ECG abdominal

2.3 Obtención de Imagen Fetal.

Se obtuvo imagen del feto con la intención de observar movimientos corporales y respiratorios que pudiesen influir en el análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca.

La imagen se obtuvo mediante un equipo de ultrasonido marca GE Vluson 730 Pro.

Se procuró obtener un corte sagital del feto con el equipo de ultrasonido, en el que se apreciara la cavidad torácica y abdominal de forma clara con la finalidad de ver movimientos respiratorios fetales y corporales. Esta posición se mantuvo durante todo el tiempo que se adquirió la señal de ECG abdominal. En caso de movimientos corporales fetales grandes el transductor se reubicó una vez que terminaron o disminuyeron. En todo momento se evitó mover o acercar el transductor a la zona donde se encuentran los electrodos, con la finalidad de no introducir ruidos al ECG.

2.4 Digitalización del ECG abdominal

El ECG abdominal se digitalizó mediante el sistema Biopac MP-150 conectado mediante puerto USB a una computadora, con una frecuencia de muestreo de 1 KHz. Para cada una de las señales adquiridas, las señales fueron visualizadas y guardadas en la computadora mediante el software propio del equipo (Acq knowledge versión 3.8.1), con registros de 10 minutos de duración.

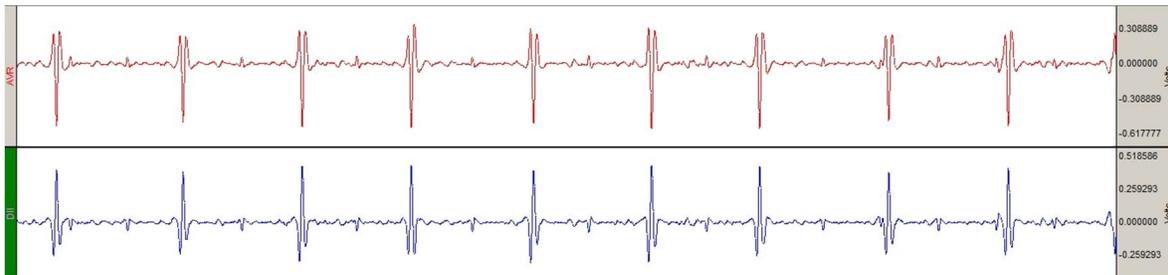


Ilustración 4, Visualización de las señales digitalizadas en AcqKnowledge. A las señales se les aplicó un filtro para eliminar las componentes de baja frecuencia.

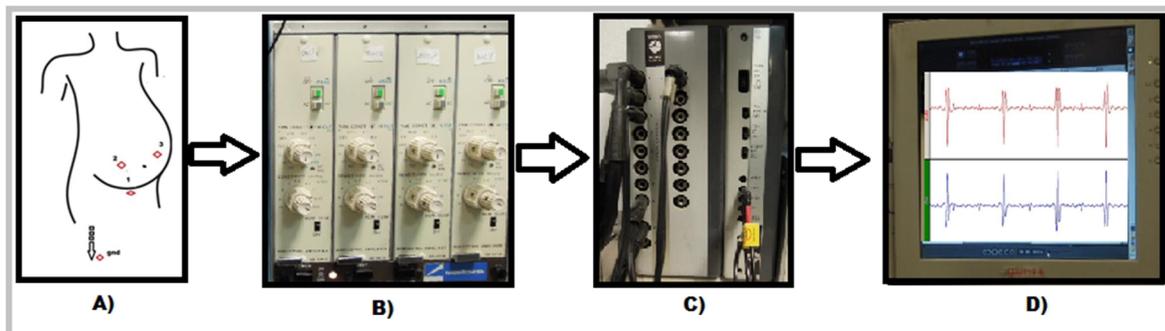


Ilustración 5, Diagrama de la obtención del ECG abdominal. A) Electrodo en paciente, B) Equipo amplificador ECG, C) Digitalización mediante Biopac, D) Obtención y almacenamiento de las señales.

2.5 Procesamiento de señales de ECG fetal

La señal de ECG fetal se obtuvo del ECG abdominal realizado a la madre. Sólo en algunos casos la señal de ECG fetal fue fácilmente identificable, por lo que fue necesario un procesamiento de la señal para obtener las series de tiempo de los complejos fetales.

2.5.1 Identificación de señales procesables.

Se analizó la señal de ECG abdominal para determinar si eran visibles los complejos fetales, para esto se siguieron los siguientes criterios con la señal previamente filtrada con un filtro pasa banda de 20 Hz a 70 Hz:

- Diferenciables del ruido por amplitud y/o forma
- Continuidad en la mayor parte del registro
- Pico R fetal plenamente identificable
- Forma de onda R fetal semejante durante todo el registro

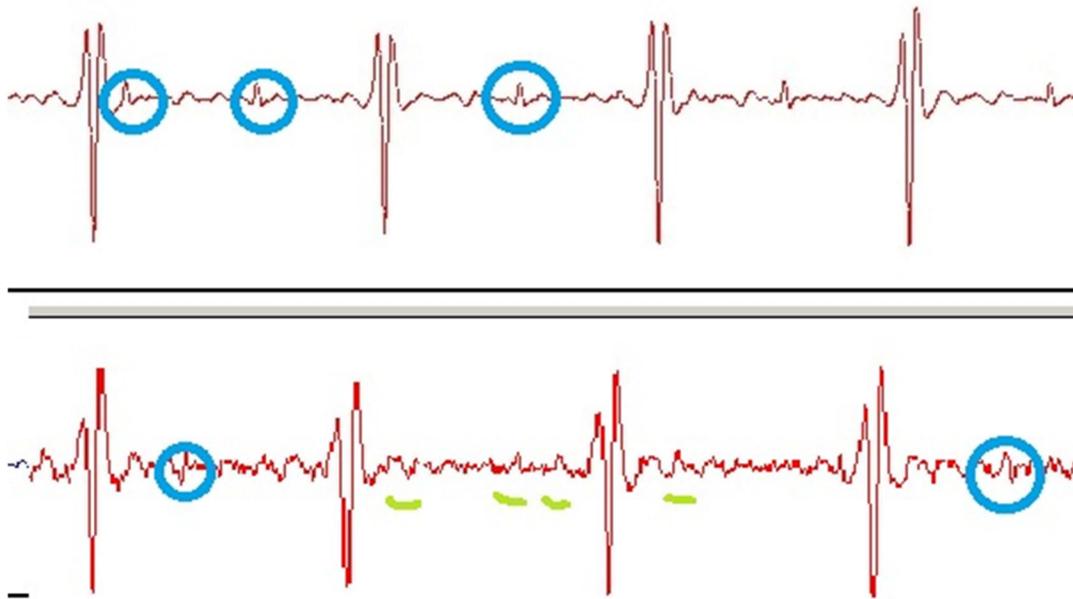


Ilustración 6, Ejemplo de dos señales de ECG Abdominal. En la parte superior existen complejos periódicos identificables. En la parte inferior se muestra otra señal con posibles complejos R, encerrados en círculos, aunque de diferente forma y aperiódicos. También se observan señales que pudiesen ser ruido o complejos fetales, secciones subrayadas. La señal de la parte superior se considera procesable, la de abajo no procesable.

2.5.2 Obtención de las series de tiempo de los intervalos R-R Fetales.

Se utilizó el programa computacional “Varmi acqC” desarrollado por el laboratorio de fisiología humana de la UAM-I. El software detecta y señala el pico de cada una de las ondas R de los complejos cardiacos fetales de forma semiautomática, basándose en un algoritmo que busca características temporales y morfológicas de las ondas R maternas y fetales. De esta señalización se obtiene la serie de intervalos R-R fetales latido a latido. El software permite revisar y corregir manualmente cada una de las señalizaciones que indican la existencia de una onda R fetal.

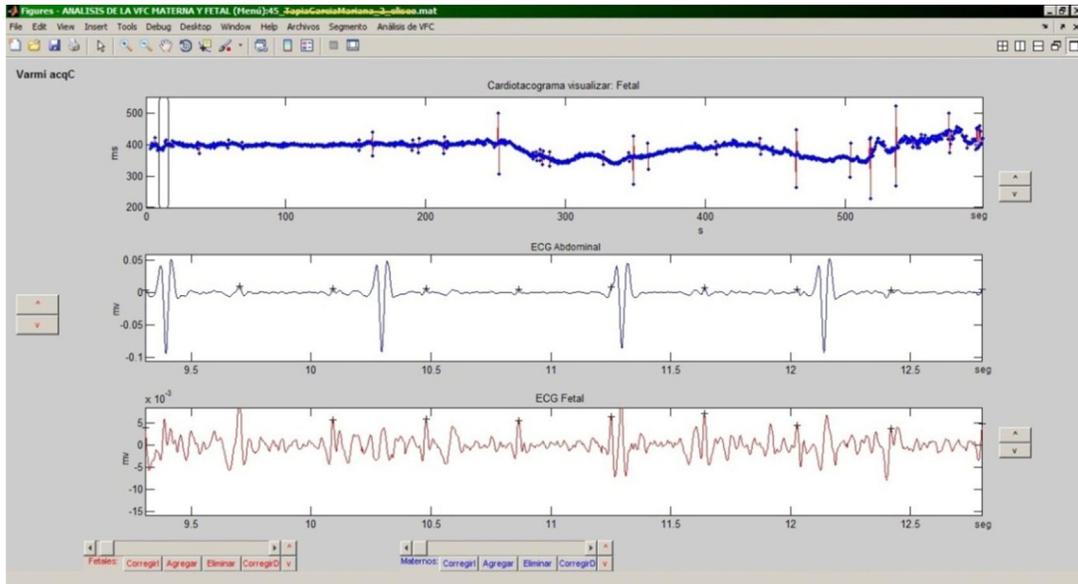


Ilustración 7, Vista del programa computacional Varmi acqC desarrollado en la UAM-I

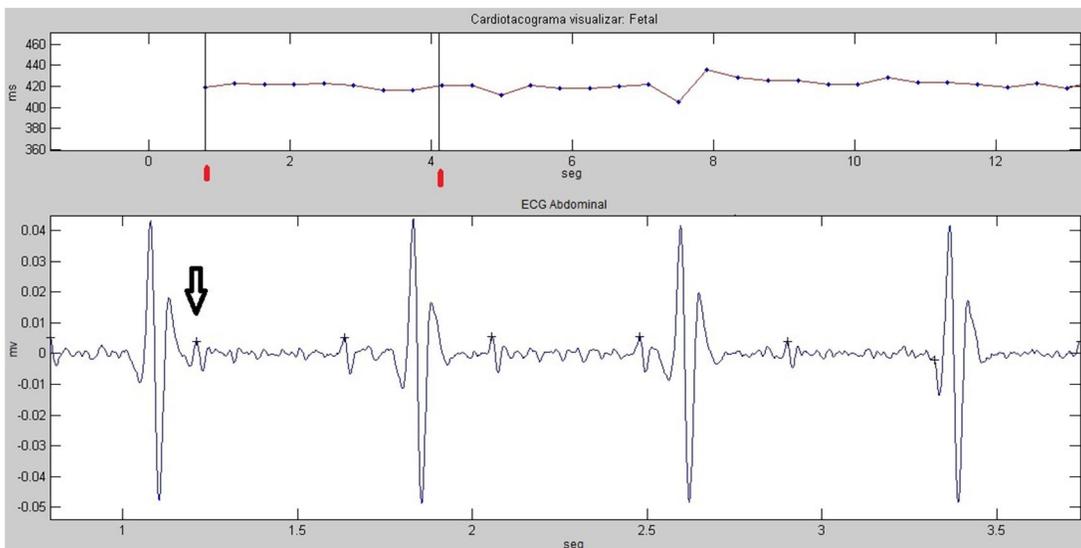


Ilustración 8, Obtención de las series de tiempo a partir del ECG abdominal, la flecha indica la localización del pico R fetal.

2.6 Comportamiento del SNA mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal.

Las series de tiempo de los intervalos R-R fetales presentan fluctuaciones promovidas en gran parte por el sistema nervioso autónomo del feto (SNA fetal), de esta forma es posible acceder al comportamiento los sistemas simpático y parasimpático mediante el análisis lineal y no lineal de sus fluctuaciones.

2.6.1 Análisis de las fluctuaciones de frecuencia cardiaca mediante el software Kubios HRV.

Se obtienen mediante análisis lineal y no lineal de series de tiempo con longitud igual a cinco minutos, utilizando el programa computacional Kubios HRV 2.1.

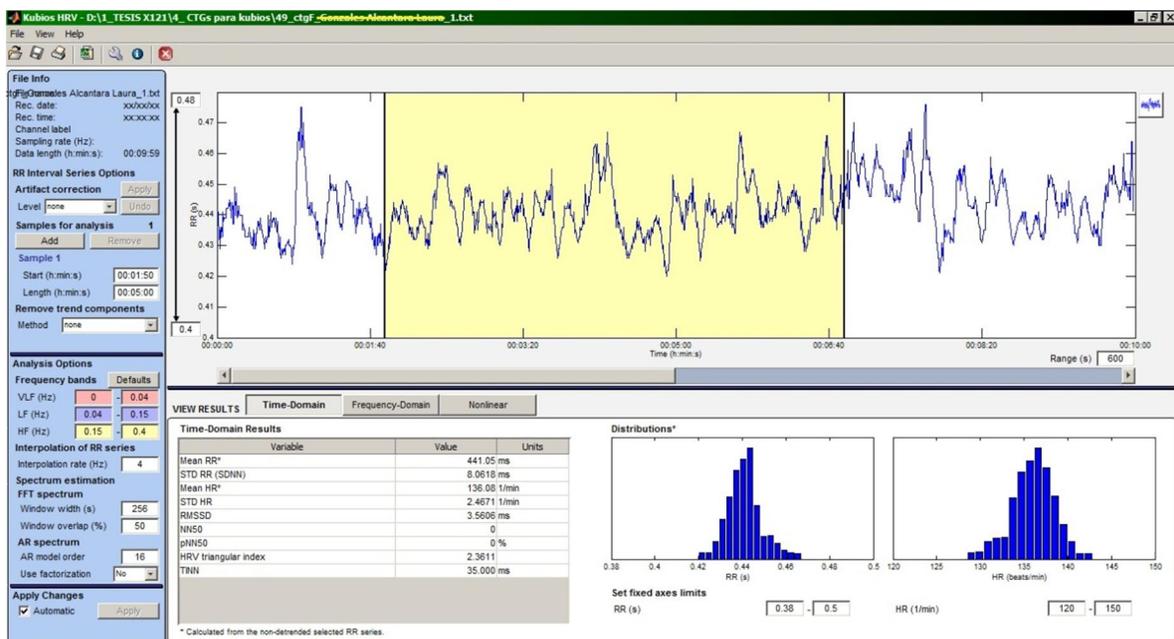


Ilustración 9, Interface del programa Kubios HRV donde se observa la selección del periodo igual a 5 minutos.

Algunos parámetros del software fueron modificados para ajustarlos a las características del comportamiento fetal:

- Corrección de artefactos: Fuerte
- Longitud temporal: 00:5:00
- Remoción de tendencia: Método: Suavizado, Lambda: 2500
- Bandas de frecuencia [34]: VLF(0-0.04Hz), LF(0.04-0.2Hz), HF(0.2-1.5Hz)
- Orden de modelo AR: 25, sin factorización.

2.7 Estadística

El análisis estadístico de los resultados se realizó con pruebas T de dos muestras para los datos normales y Kruskal Wallis para datos que no mostraron normalidad.

Se comprobó normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, la igualdad de varianzas se realizó mediante prueba F (normales) y prueba de Levene (continuas)

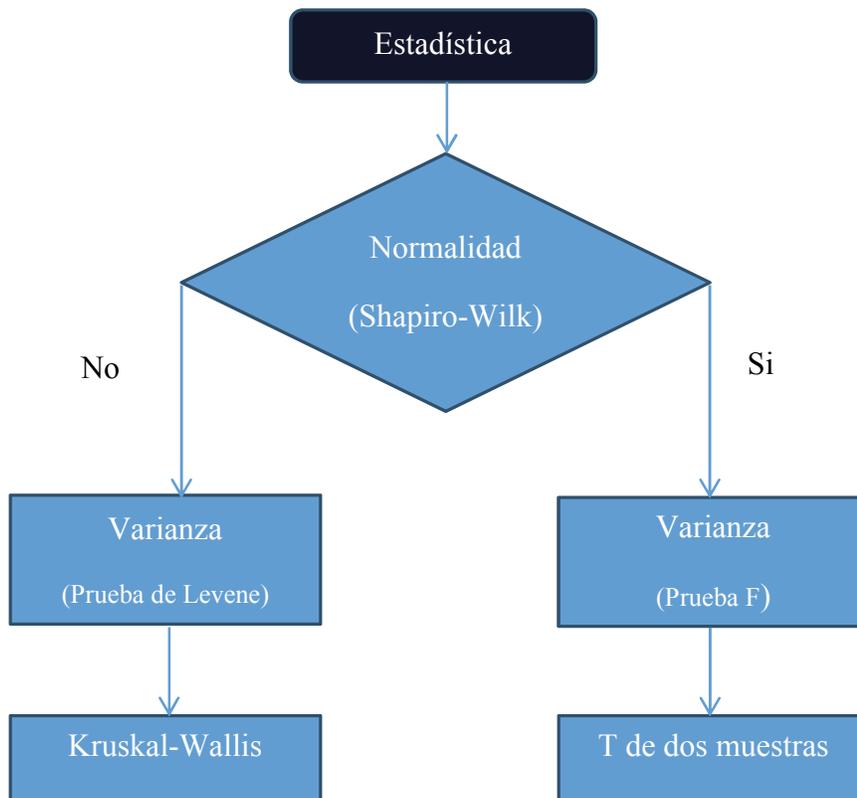


Ilustración 10, Pruebas estadísticas para comparar resultados

3 Resultados

Se obtuvieron en total 63 registros de ECG abdominal de madres, pacientes del INPer, de los cuales se pudieron obtener 42 series de tiempo de los intervalos R-R latido a latido, utilizando el software de procesamiento “Varmi acq C”. De los anteriores se seleccionó un registro por cada uno de los fetos que cumpliera con los criterios de inclusión descritos en la sección de métodos (2.1 y 2.5) resultando en 24 series finales.

Con estas series se conformaron dos grupos, el primero con 13 casos diagnosticados como restricción de crecimiento intrauterino sin alteración hemodinámica (RCIU I), según criterios del INPer [2]. El segundo, como grupo control, que correspondió a 11 fetos clasificados como libres de restricción del crecimiento (RCIU 0).

Los resultados obtenidos en los análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se muestran divididos en diez secciones de interés, donde las secciones 2 a 9 corresponden a los resultados obtenidos en forma de gráficas de caja, y la sección 10 corresponde a las tablas de resultados.

3.1 Series de tiempo de los intervalos RR latido a latido

En algunas de las series de tiempo obtenidas a partir de los ECG abdominales se pudieron observar comportamientos característicos como los cambios en la frecuencia cardiaca promedio entre dos fetos de los grupos R0 y R1, Ilustración 11, o la existencia de desaceleraciones periódicas como las de la Ilustración 12.

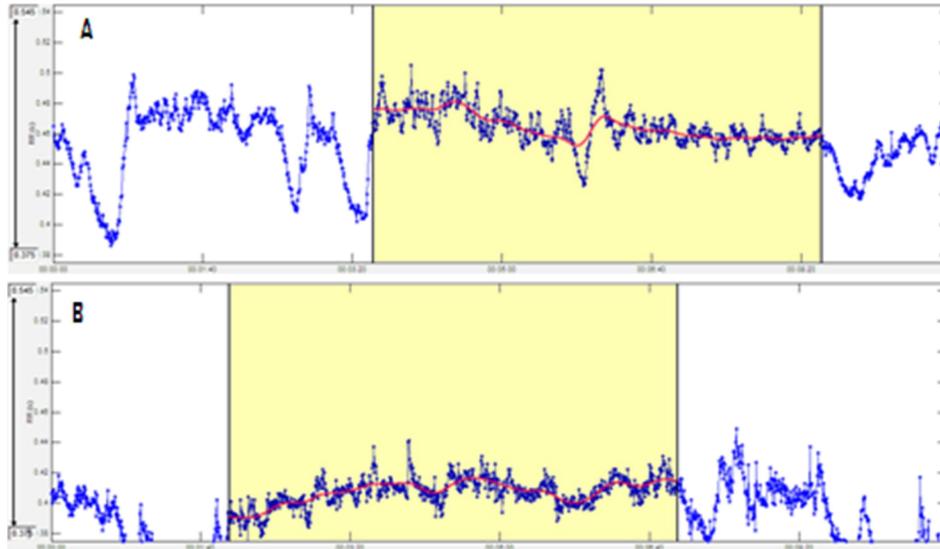


Ilustración 11, Series de tiempo de los intervalos RR obtenidos de un feto con crecimiento normal (A) y un feto con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica (B)

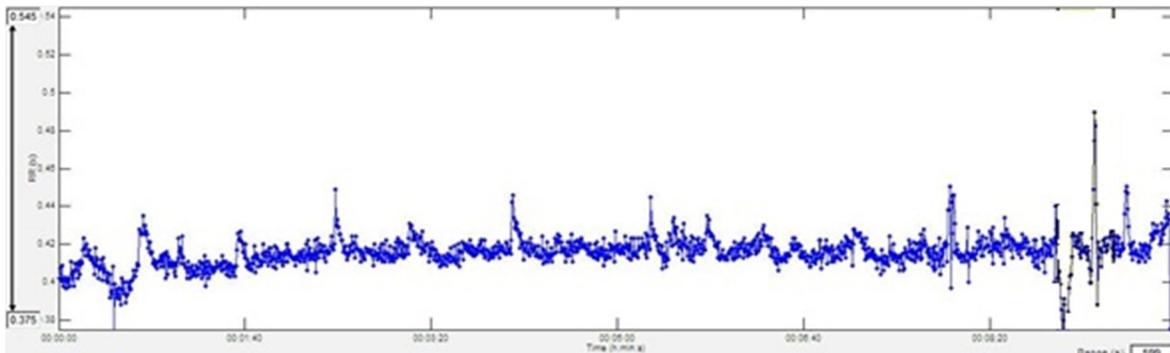
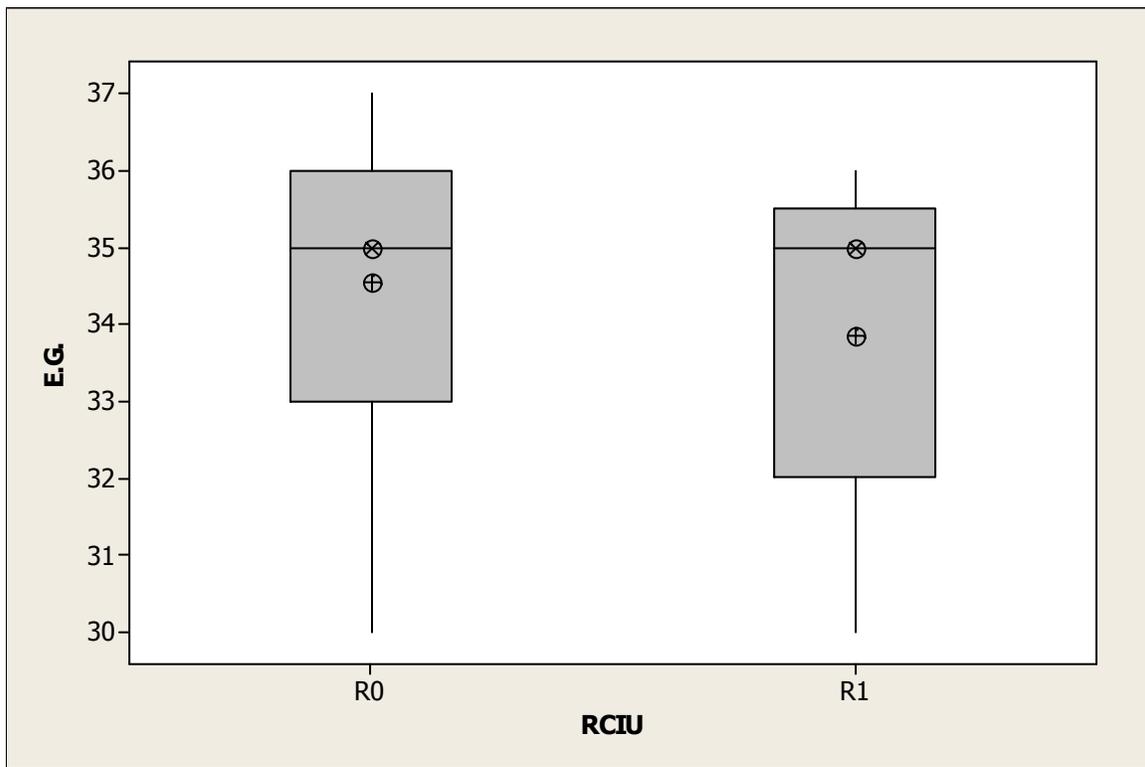


Ilustración 12, Serie de tiempo de los intervalos RR de un feto con restricción del crecimiento que muestra desaceleraciones periódicas.

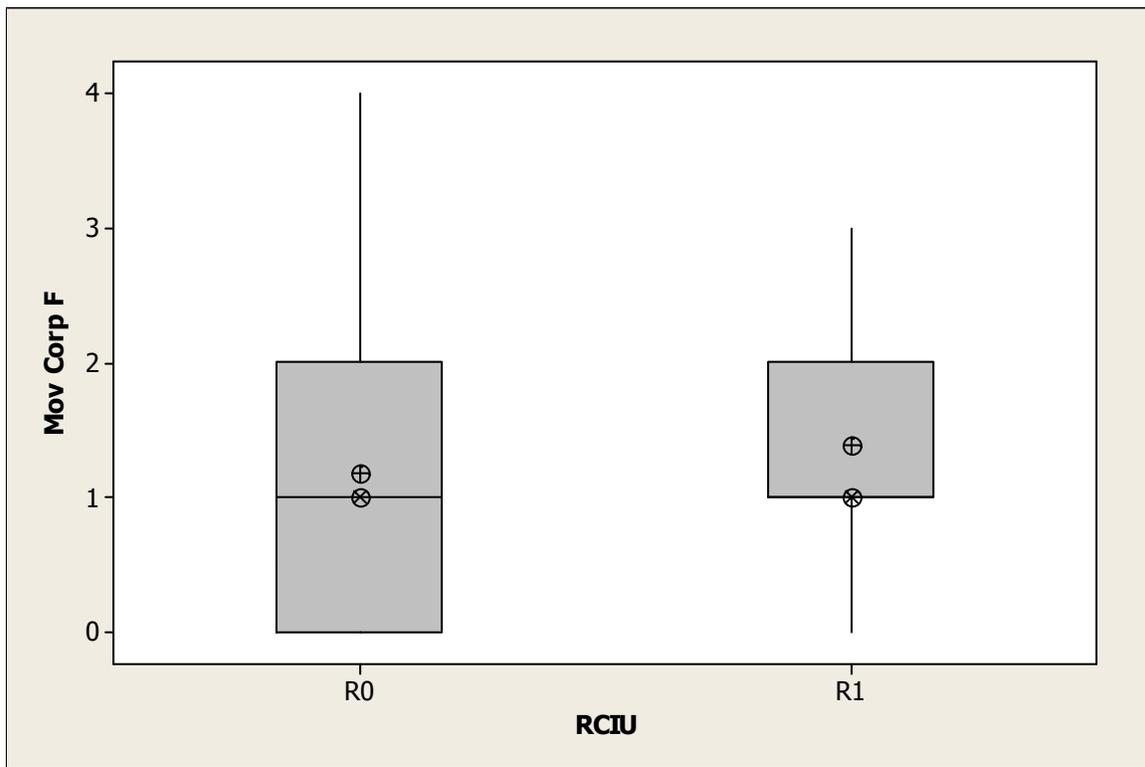
3.2 Edad Gestacional



Gráfica 1, Distribución de las edades gestacionales de los fetos con restricción sin alteración hemodinámica (R1) y grupo control (R0)

La edad gestacional muestra distribuciones no normales con varianzas que se pueden asumir iguales (Levene); la prueba Kruskal-Wallis no mostró diferencias entre ambos grupos.

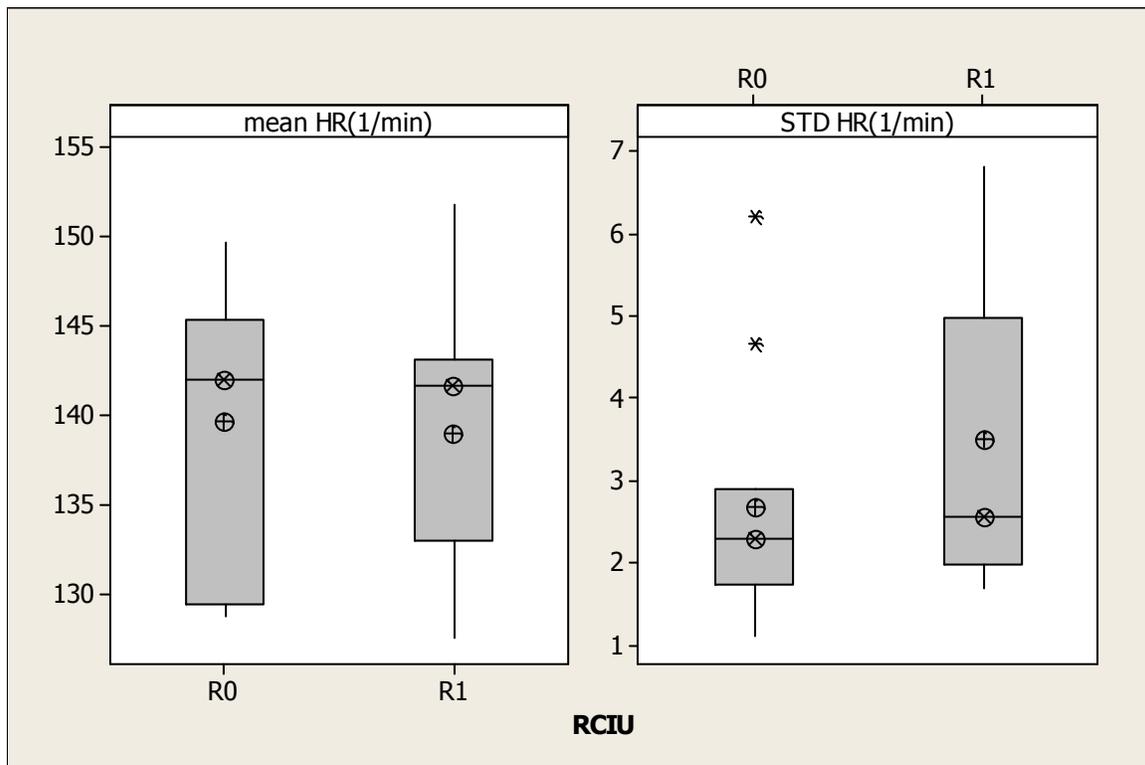
3.3 Movimientos corporales fetales



Gráfica 2, Movimientos corporales de los fetos

Basado en los registros de ultrasonido se comparó el número de movimientos corporales visibles en los 5 minutos de duración; no se observaron diferencias entre los movimientos fetales de ambos grupos.

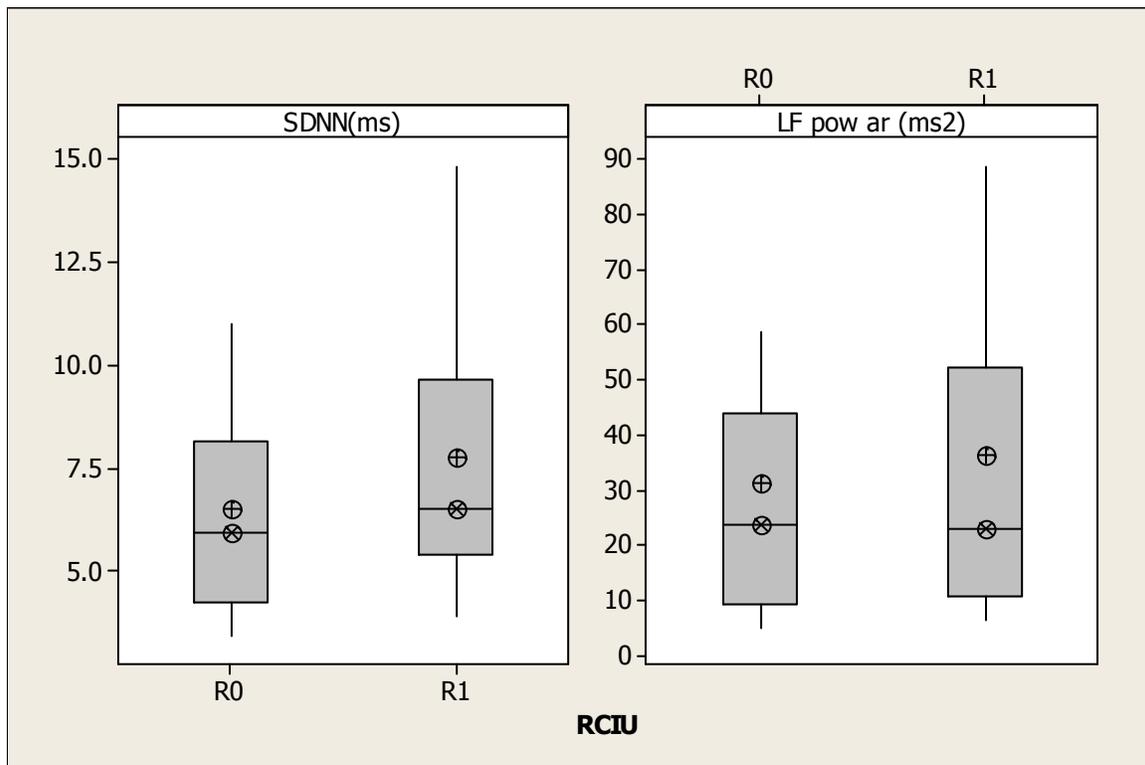
3.4 Frecuencia cardiaca media y estado conductual de los fetos



Gráfica 3, Frecuencia cardiaca media (mean HR) y Estado conductual (STD HR) en fetos sin RCIU (R0) y fetos con RCIU sin alteración hemodinámica (R1)

La frecuencia cardiaca promedio, con distribución normal, de los fetos de ambos grupos no mostró diferencias significativas. La desviación estándar de la frecuencia cardiaca, considerada un índice que refleja el estado conductual, tampoco mostró diferencias significativas en su distribución no normal. Las unidades de ambos índices están en latidos sobre minuto (l/min).

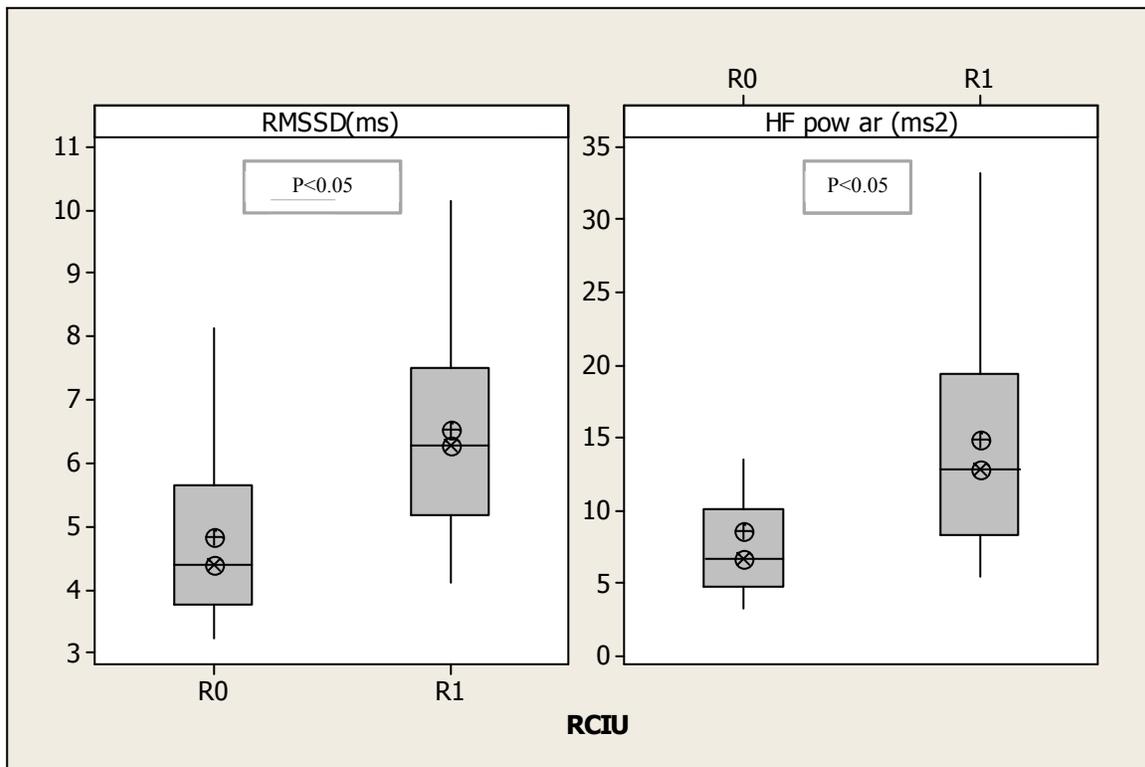
3.5 Índices de actividad simpato-vagal conjunta



Gráfica 4, Diferencias entre la actividad regulatoria simpática y vagal conjunta en R0 y R1, utilizando un índice de dominio temporal SDNN, y otro de potencia en el dominio de frecuencia mediante modelo autoregresivo en la banda de (0.04-0.15)Hz

El índice *SDNN* mostró distribución normal, mientras que el índice *LF pow* mostró distribución no normal, ambos índices están influidos por actividad simpática y parasimpática, ninguno de ellos mostró diferencias significativas entre los dos grupos

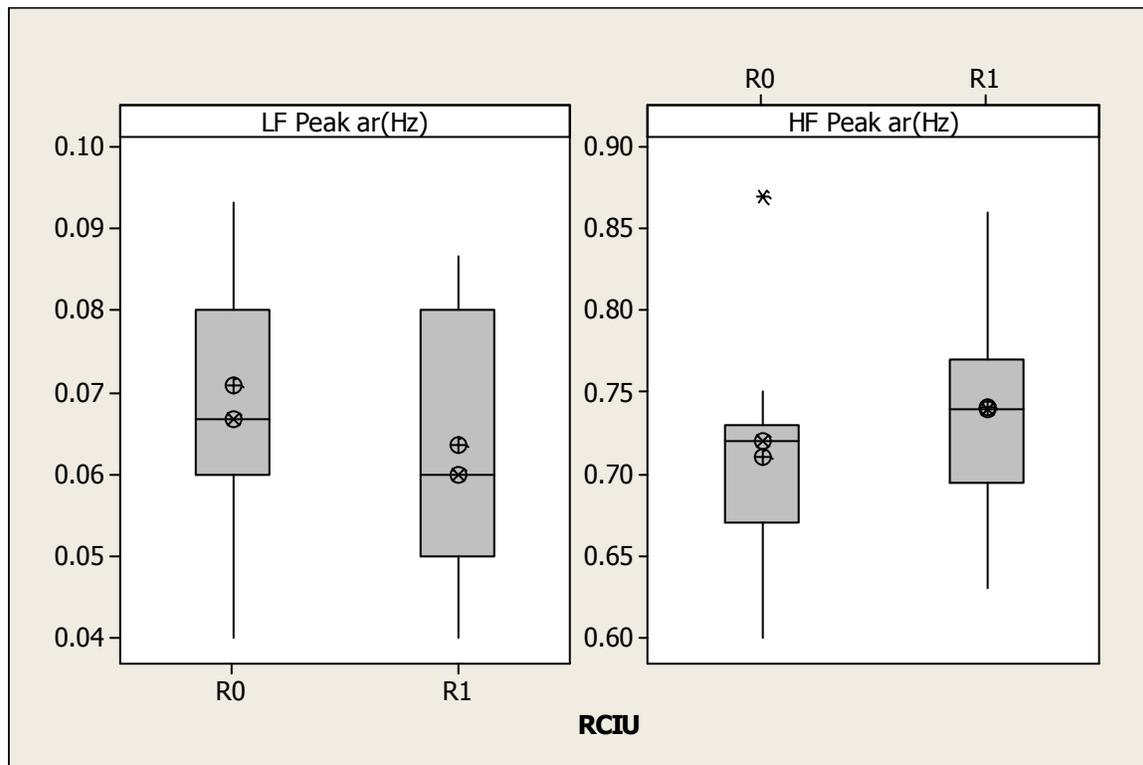
3.6 Índices influidos mayoritariamente por el nervio vago.



Gráfica 5, Diferencias en la actividad vagal medida mediante las diferencias entre intervalos consecutivos (RMSSD) y el índice espectral autoregresivo en la banda (0.2-1.5)Hz

Los índices RMSSD, distribución normal y HF Pow, distribución no normal, muestran diferencias significativas entre el grupo con crecimiento normal (R0) y el grupo con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica (R1). Ambos índices están compuestos en su mayoría por la actividad regulatoria a nivel del nervio vago.

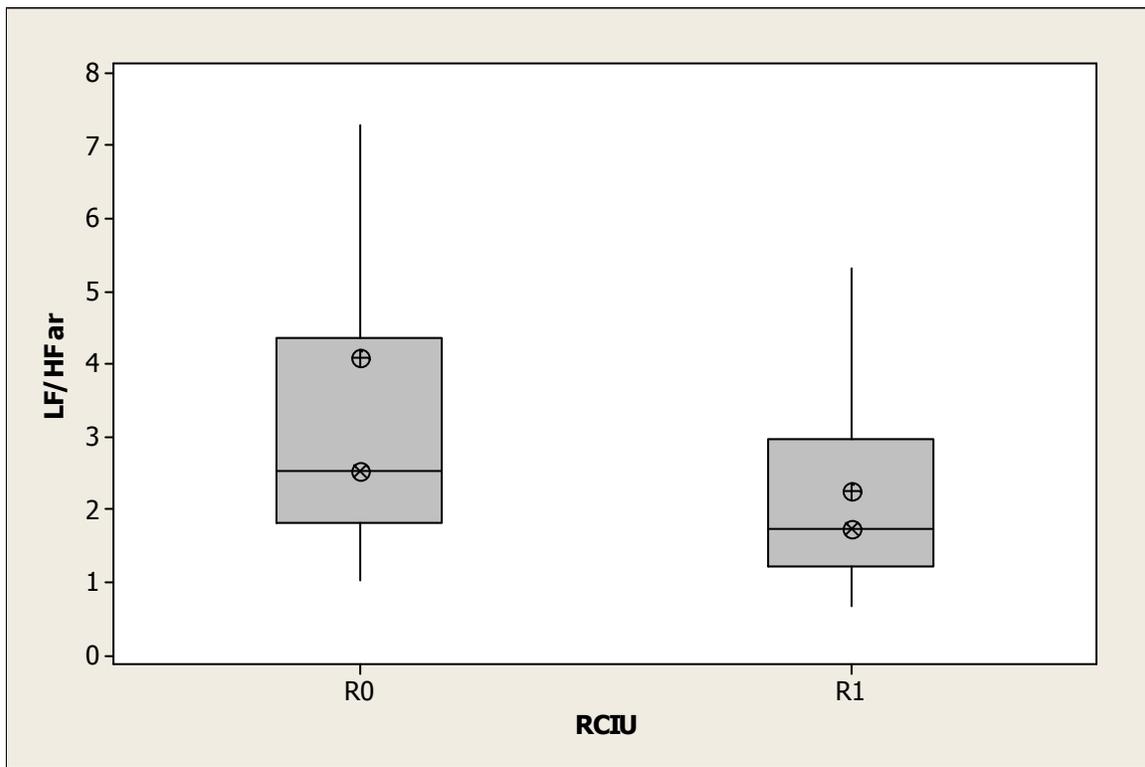
3.7 Frecuencia central de la potencia en baja y alta frecuencia



Gráfica 6, Diferencias entre los picos de frecuencias e la banda de baja frecuencia (LF Peak) y de alta frecuencia (HF Peak). De ellos el último relacionado con la arritmia respiratoria en los fetos.

Las frecuencias centrales en la banda de baja frecuencia (LF Peak) muestran comportamientos similares entre ambos grupos, mientras que la frecuencia central en la banda de alta potencia (HF Peak), mostró ciertas diferencias entre el grupo control (R0) y el grupo con restricción (R1); sin embargo, ninguno de los dos índices mostró diferencias significativas. Ambas distribuciones fueron normales.

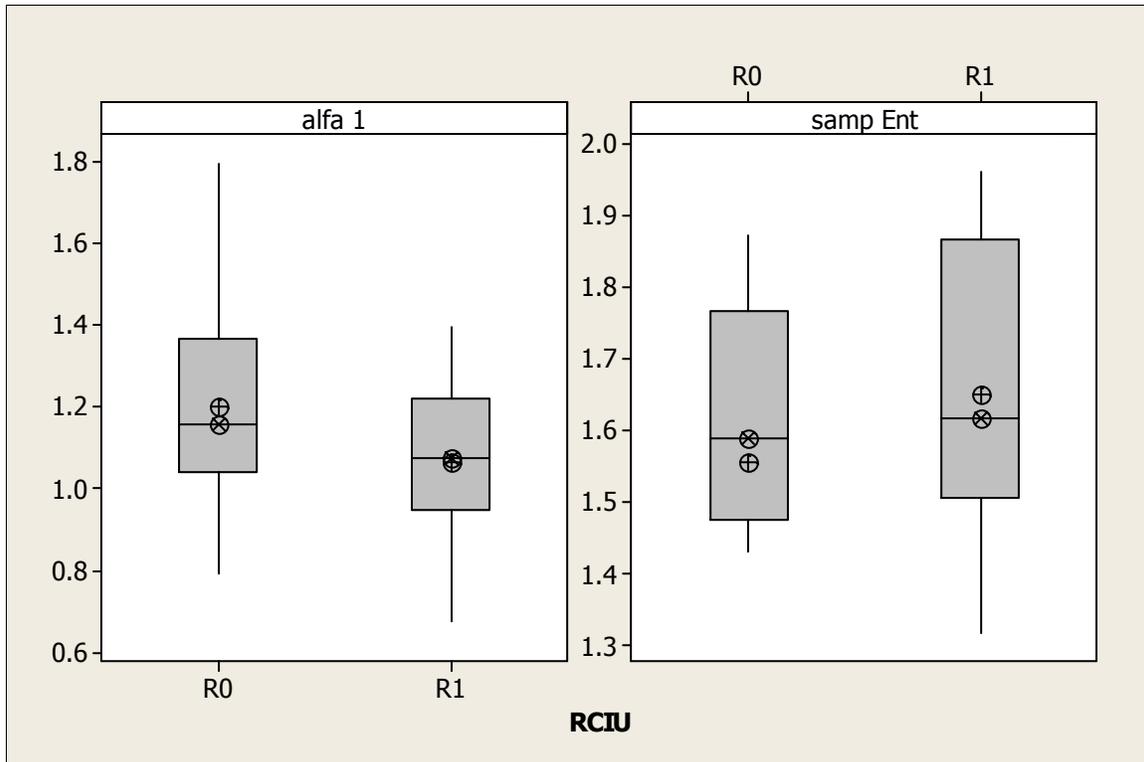
3.8 Relación Simpato-vagal / vago



Gráfica 7, Relación del equilibrio simpatico vagal, determinada por LF/HF

La relación de potencias, bajas frecuencias sobre altas frecuencias, mostro distribución no normal; no se observan diferencias significativas entre los fetos con RCIU (R1) y los fetos con crecimiento normal (R0).

3.9 Índices no lineales relacionados con la estructura de la regulación y el número de componentes que intervienen en la regulación.



Gráfica 8, Diferencias en índices no lineales entre fetos con y sin restricción sin alteración hemodinámica.

Los índices obtenidos mediante análisis no lineal, *alfa-1* y *samp Ent*, tampoco mostraron diferencias entre el grupo control y el grupo con restricción del crecimiento; el primer índice mostro distribución normal de los datos mientras el segundo mostro una distribución no normal.

3.10 Tablas de resultados

Índices de la VFC en fetos con crecimiento normal (R0) y fetos con RCIU sin alteración hemodinámica (R1)

Índice de VFC	R0				R1				valor P
	N	Media / Mediana			N	Media / Mediana			
mean HR(1/min)	11	139.70	±	7.74	13	138.96	±	7.21	0.810
STD HR(1/min)	11	2.29	Rango	1.15	13	2.55	Rango	3.02	0.259
SDNN(ms)	11	6.53	±	2.55	13	7.78	±	3.27	0.314
LF pow (ms2)	11	23.73	Rango	34.74	13	22.94	Rango	41.71	0.855
RMSSD(ms)	11	4.81	±	1.44	13	6.52	±	1.75	0.017
HF pow (ms2)	11	6.69	Rango	5.41	13	12.86	Rango	11.07	0.019
LF Peak (Hz)	11	0.07	±	0.015	13	0.063	±	0.016	0.28.
HF Peak (Hz)	11	0.71	±	0.067	13	0.74	±	0.065	0.066
LF/HF	11	2.52	Rango	2.53	13	1.73	Rango	1.76	0.140
alfa 1	11	1.20	±	0.29	13	1.07	±	0.21	0.206
samp Ent	11	1.59	Rango	0.29	13	1.62	Rango	0.36	0.469

Análisis estadístico de VFC. Para distribuciones normales se muestra media y desviación estándar, para datos con distribuciones no normales se muestra mediana y rango intercuartíl. Todos los datos mostraron varianzas homogéneas. El valor P fue adquirido mediante prueba T de dos muestras (normales) y Kruskal-Wallis (no normales)

Tabla 2, Análisis estadístico de los índices de VFC.

Edad gestacional, número aproximado de movimientos fetales, peso al nacer y sexo de los fetos

Datos de los fetos	R0				R1				valor P
	N	Media / Mediana			N	Media / Mediana			
E.G. (semanas)	11	35.00	rang	3.00	13	35.00	rang	3.50	0.298
Mov Corp F	11	1.00	rang	2.00	13	1.00	rang	1.00	0.470
Peso al nacer (gr)	11	2736.00	±	394.00	12	1798.00	±	534.00	< 0.001
Sexo femenino	7				10				
Sexo masculino	3				3				

Tabla 3, Edad gestacional, número aproximado de movimientos fetales, peso al nacer y sexo de los fetos

Potencia estadística de RMSSD, HF pow y alfa 1

Índice VFC	Dif medias	DEA	Potencia
RMSSD	1.704	1.610	0.650
HF pow	6.170	7.350	0.460
alfa 1	0.132	0.248	0.050

Tabla 4, Potencia estadística de los índices RMSSD, HFpow y alfa-1. Las columnas muestran la diferencia de medias (Dif medias), la desviación estándar agrupada (DEA), y la potencia estadística (Potencia).

4 Discusión

La variabilidad de la frecuencia cardiaca, en los índices de potencia en alta frecuencia (*HF pow*) y en la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas entre latidos (*RMSSD*), muestran diferencias significativas entre los fetos que padecen restricción del crecimiento intrauterino sin alteración hemodinámica y los fetos que mantienen crecimiento normal.

La hipótesis propuesta al inicio, “reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, principalmente en los componentes de alta frecuencia, y pérdida de la irregularidad en las fluctuaciones cardiacas”, planteaba la existencia de un escenario adverso para el feto; como lo han descrito otros autores que relacionan una situación desfavorable en adultos y recién nacidos con reducción en el componente de alta frecuencia y pérdida de la irregularidad en la modulación ejercida por el SNA [20] [31]. Sin embargo, esta hipótesis no se sostiene para los casos analizados, ya que se observó un aumento en el componente de alta frecuencia de los fetos con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica e igualdad en la irregularidad de la modulación ejercida por el SNA.

Los resultados obtenidos mediante el análisis latido a latido no mostraron una reducción en el componente de alta frecuencia, por el contrario se observó un aumento en los índices *RMSSD* y *HF pow*. La reducción en la irregularidad de las fluctuaciones tampoco se presentó en el grupo de fetos con restricción observado, manteniendo igualdad en los índices de variabilidad global *SDNN*, *LF pow* y los índices no lineales *samp Ent* y *alfa 1*, vinculados directamente a la complejidad en la estructura regulatoria.

El hecho de no observar reducción en la irregularidad de las fluctuaciones, ni en el componente de alta frecuencia de los fetos con RCIU, resulta coherente con los nuevos hallazgos sobre la fisiopatología de la RCIU, que sugieren la puesta en marcha de mecanismos compensatorios fetales que le permiten enfrentar adecuadamente la condición restrictiva en nutrientes y oxígeno, antes de que puedan observarse alteraciones hemodinámicas [10] [12].

Basándose en los índices de la actividad regulatoria vagal se puede considerar que el escenario que enfrentan los fetos con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica es distinto al que enfrentan los fetos con crecimiento normal, y que este escenario genera una respuesta de adaptabilidad fetal, al menos en parte, promovida por el sistema nervioso autónomo del feto.

Así el SNA de los fetos con RCIU parece mostrar diferencias, antes que sea posible detectar un cambio significativo en los índices de pulsatilidad en el flujo sanguíneo⁴ mediante estudio *Doppler*, considerado como el estándar de oro para observar cambios en la redistribución de los flujos sanguíneos relacionados con la condición restrictiva [11].

⁴ Normalmente el primer cambio en los índices de pulsatilidad (IP) se observa en las arterias umbilicales del feto; se consideran normales los índices de pulsatilidad menores a 1.64 (>95 percentil) [40].

4.1 El control sobre variables que pudiesen afectar los índices de VFC.

La primera característica de los resultados fue mostrar un comportamiento de la regulación autonómica diferente al esperado en la hipótesis. Por lo que a continuación se revisan posibles factores no vinculados a la RCIU que pudiesen afectar de forma indirecta. Como se señaló en la introducción, existen numerosas variables que afectan los índices de la VFC y que podrían introducir diferencias significativas entre ambos grupos.

Se sabe que en el transcurso del tercer trimestre la frecuencia cardíaca fetal disminuye ligeramente, al mismo tiempo que aumenta el índice de la relación bajas frecuencias entre altas frecuencias (LF/HF) [24]. En esta investigación se intentaron empatar las edades gestacionales del grupo control con la de los fetos con RCIU, como se muestra en la Gráfica 1 de la sección de resultados. De esta forma se evitó cometer errores causados por la edad gestacional de los fetos.

Otra variable importante es el movimiento que pudiese mostrar el feto dentro del estudio. Para controlarla se tomó imagen del feto en un corte sagital para ver los movimientos corporales mediante ultrasonido. Estos movimientos pudieron ser posteriormente vinculados con una aceleración característica visible en la frecuencia cardíaca. En todos los casos se intentó no incluir estas secciones de las series de tiempo.

Aunado a lo anterior se empleó la desviación estándar de la frecuencia cardíaca promedio (*STD HR*) como un indicador del estado conductual, el cual fue sugerido por Rezendes y col. en 2012 [28]. El índice es mostrado en la sección de resultados, Gráfica 3 lado derecho, en la que se pueden inferir estados conductuales parecidos entre los fetos de ambos grupos, que podrían corresponder a un estado conductual clasificado como sueño tranquilo.

Por último, se obtuvieron los pesos al nacer de 20 fetos y su sexo, con lo que se pudo confirmar de cierta forma el diagnóstico original de RCIU, y controló que no existieran diferencias significativas. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Con el control de las variables edad gestacional, movimientos corporales y estado conductual de los fetos, se descarta que las diferencias encontradas sean causadas por estos factores.

4.2 Indicadores de actividad simpática y parasimpática conjunta.

Los índices que miden de forma conjunta la actividad simpática y parasimpática, observada en los índices *SDNN* y en la potencia de baja frecuencia (*LF pow*) ubicada en la banda de 0.04-0.2 Hz, no muestran diferencias significativas entre ambos grupos (Gráfica 4 sección de resultados). El índice *SDNN* muestra la variabilidad global de los 5 minutos de registro, mientras que la potencia en baja frecuencia es un índice compuesto por influencias simpáticas y parasimpáticas.

La relación bajas frecuencias entre altas frecuencias (*LF/HF*) tampoco muestra diferencias significativas entre ambos grupos (Gráfica 7 sección de resultados), lo que resulta coherente con los resultados obtenidos por Fukushima y col., quienes obtienen valores cercanos a los de esta investigación pero sin encontrar diferencias en este índice al comparar fetos con y sin RCIU. Algunos autores han sugerido que esta relación es un indicador de la actividad simpática. Sin embargo, es una sugerencia discutible desde el punto de vista fisiológico [20], por lo que sólo se utiliza como un indicador del balance entre la modulación simpática y parasimpática.

Así los resultados de esta sección sugieren que la regulación conjunta del sistema simpático y parasimpático de ambos grupos estudiados funciona de forma parecida.

4.3 Los parámetros no lineales como indicadores de la estructura e interacciones complejas que intervienen en la regulación

Los índices no lineales de entropía de muestra (*samp Ent*) y alfa 1 (*alfa 1*) han demostrado correlación en diversos fenómenos fisiológicos [25] [35] y recientemente han sido validados como un método de análisis de la VFC efectivo para identificar sujetos sanos y sujetos con problemas cardíacos y de sistema nervioso autónomo [36]. Aunque los mecanismos de funcionamiento no se han identificado plenamente [20].

El parámetro de entropía de muestra se correlaciona con la complejidad o irregularidad de la señal; el parámetro alfa-1 se correlaciona con la interacción compleja de los mecanismos electrofisiológicos, hormonales y hemodinámicos, involucrados en la regulación cardíaca. Cuando los valores de éste son cercanos a la unidad indican un comportamiento fractal. Ambos parámetros no mostraron diferencias en los grupos estudiados (Gráfica 8 sección de resultados), lo cual refuerza que la irregularidad de la VFC no se ve disminuida en los fetos con restricción sin alteración hemodinámica (sin diferencias en *samp Ent*, y valores cercanos a 1 en *alfa 1*); y que no existe diferencia en las interacciones complejas de los elementos que participan en la regulación (sin diferencias en alfa-1).

4.4 Regulación vagal aumentada en fetos con restricción del crecimiento

La actividad vagal en los fetos con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica mostró diferencias significativas con el grupo de crecimiento normal, Gráfica 5 de la sección de resultados. Éste es el resultado más importante de la investigación pues da evidencia de que existe un comportamiento autonómico distinto elucidado por una mayor regulación de la actividad parasimpática.

En adultos se ha correlacionado el aumento de la variabilidad a corto plazo con un buen pronóstico de salud [20] [19]. Mientras que en fetos el aumento en el índice RMSSD ha sido correlacionado por Govinda y col., con el estado de madurez del feto [37].

4.5 Aumento de la regulación vagal e igualdad en frecuencia cardiaca media

Un hallazgo de la investigación es el aumento en la modulación ejercida por el nervio vago en los fetos clasificados en el grupo con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica acompañado por una igualdad en la frecuencia cardiaca fetal.

Lo anterior resulta en un fenómeno de interés, pues en los escenarios conocidos un aumento en la actividad vagal conlleva una reducción en la actividad cardiaca, principalmente manifestada por la disminución de la frecuencia cardiaca.

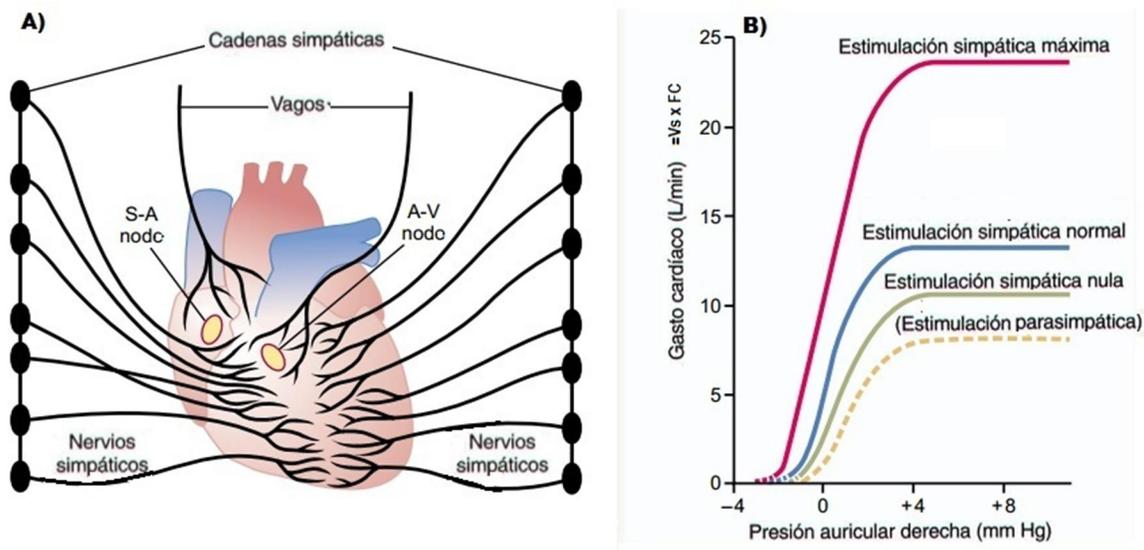


Ilustración 13, A) Inervación del sistema simpático y parasimpático al corazón. B) Efectos de la estimulación simpática y parasimpática en el gasto cardiaco, imagen tomada del libro Fisiología medica Guyton 11a Ed.

En los seres humanos nacidos, la inervación del sistema parasimpático al corazón se realiza mediante el nervio vago, del cual una pequeña porción inerva al músculo de los ventrículos, mientras que la mayor parte de las fibras se dirige a la región del nódulo sinoatrial, por esta razón las modificaciones efectuadas por el vago afectan de principalmente a la frecuencia cardiaca (Ilustración 13 A). A su vez el gasto cardiaco está determinado por el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca; el primero determinado por la fuerza de contracción de los ventrículos y la segunda establecida por la frecuencia de excitación del nódulo sinoatrial. La estimulación del sistema simpático aumenta el gasto cardiaco, mientras que la estimulación parasimpática lo disminuye (Ilustración 13 B).

Por lo anterior resulta difícil explicar el aumento, estadísticamente significativo, de la actividad vagal sin que exista una disminución de la frecuencia cardiaca [18].

4.6 Posibles razones por las que existe aumento en la actividad vagal de los fetos con RCIU e igualdad de la frecuencia cardiaca.

Antes de iniciar con las posibles explicaciones cabe señalar que ambos índices, *RMSSD* y potencia en alta frecuencia (*HF-pow*), son indicadores confiables que han mostrado sustento fisiológico y correlación clínica en humanos y animales [20] [19].

Las posibles razones para explicar este fenómeno se plantean en dos escenarios: el primero es que existan factores extrínsecos que aumenten la frecuencia cardiaca generando una respuesta vagal fetal para mantenerla en niveles normales. El segundo plantea la existencia de una afección a nivel de sistema nervioso autónomo o del tejido cardiaco en los fetos con RCIU, ocasionando un funcionamiento errático en la regulación autonómica del corazón.

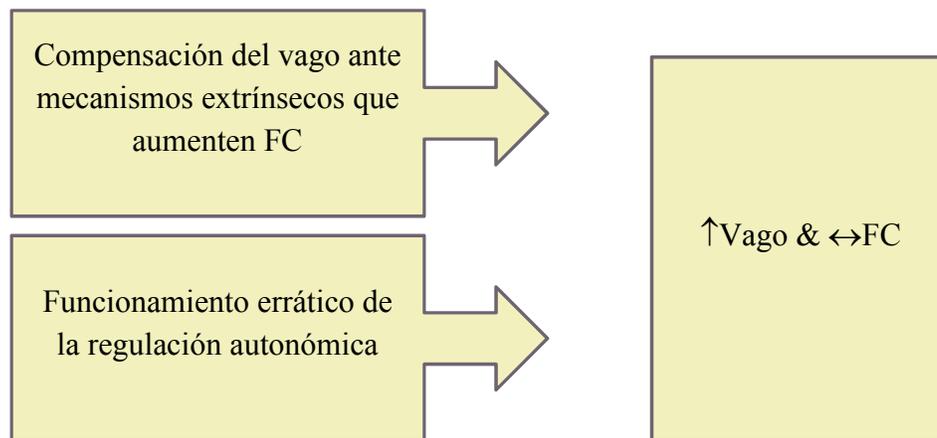


Ilustración 14, posibles causas para un aumento en la modulación vagal sin disminuir la frecuencia cardiaca

4.6.1 Factores extrínsecos

La primera línea de explicación para el fenómeno se centra en mecanismos externos al SNA que aumentan la frecuencia cardiaca.

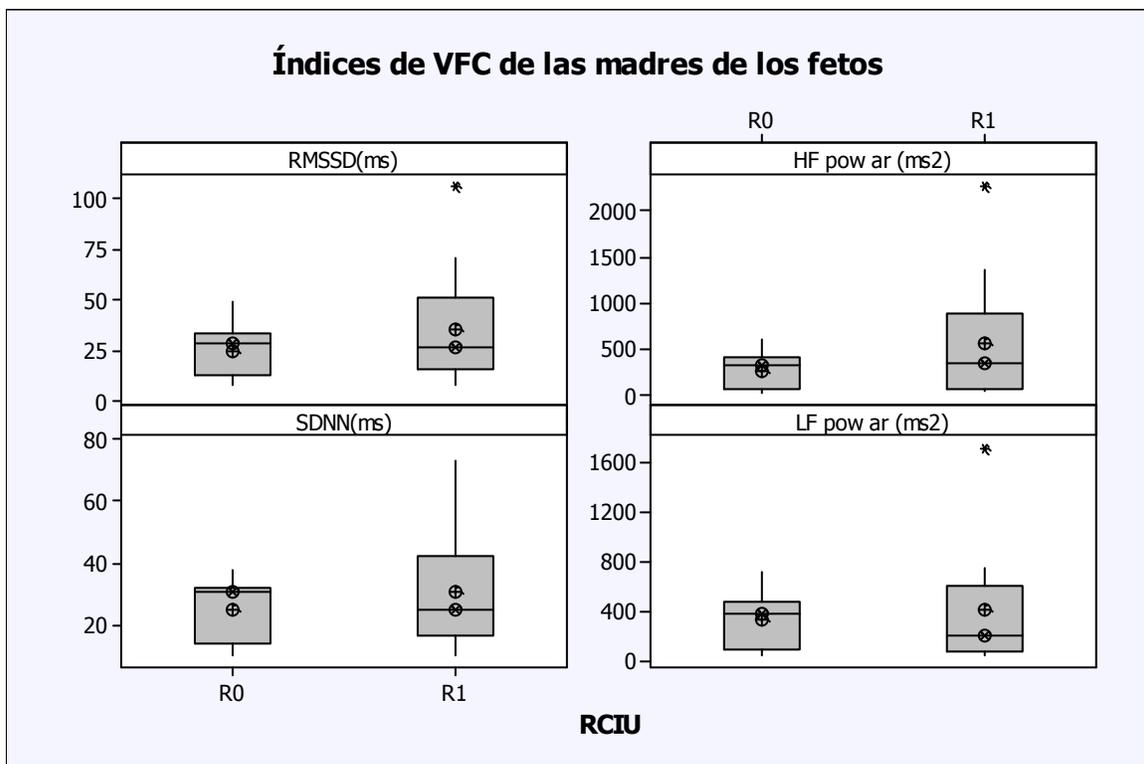
Factores físicos

Existen factores físicos que afectan la modulación de la frecuencia cardiaca y son temperatura y distensión muscular. De ellos el único que parecería tener sustento en la fisiopatología de la RCIU es la modificación en la distensión del miocardio producida por una alteración en el retorno venoso, sugerida por los últimos experimentos en modelos animales que muestran una modificación hemodinámica a nivel venoso no visible mediante ultrasonido Doppler [14]

Factores maternos

Las madres que participaron en esta investigación podrían haber padecido diversas enfermedades como preeclampsia, hipertensión, diabetes, hipotiroidismo y enfermedades autoinmunes. Lo anterior llevó a preguntarse si el comportamiento del SNA de los fetos estaba influido por las madres a través de la placenta. Las interacciones entre la madre, la placenta y el feto, son aún desconocidas en su mayoría, por lo que estaría más allá de esta investigación el explorarlas.

Sin embargo, sí se pueden comparar los índices de variabilidad de frecuencia cardíaca maternos en las mismas secciones en las que se analizaron los fetos. En la Gráfica 9 se muestran los índices de VFC maternos que muestran el comportamiento vagal y simpato-vagal, los cuales no mostraron diferencias significativas entre las madres que tienen fetos con RCIU y las madres con fetos de crecimiento normal. Por lo anterior se puede considerar que el aumento en el *RMSSD* de los fetos descritos con anterioridad no es un reflejo ante un ajuste autonómico materno.



Gráfica 9, Índices vagales y simpato-vagales de las madres de los fetos estudiados.

Factores hormonales

El factor hormonal es otra posible explicación al aumento de la FC fetal, cabiendo dos posibilidades. La primera es un posible traspaso de hormonas de la madre al feto. La segunda es un aumento en los niveles de adrenalina y/o noradrenalina, a causa de una condición de estrés generado por el ambiente restrictivo al que se enfrenta el feto, o por una mayor irrigación a la medula de los paraganglios de las glándulas suprarrenales, que se sabe existe como un mecanismo fetal de protección ante la RCIU [3] [14].

La estimulación de la medula suprarrenal produce adrenalina y noradrenalina, la cual circula por la sangre llegando a los mismos lugares donde excitan las terminaciones del sistema simpático, por lo que producen un efecto similar a la estimulación autonómica simpática.

La concentración de adrenalina y noradrenalina secretada por la medula suprarrenal puede ser variada dependiendo de la situación fisiológica pues tienen efectos distintos sobre los órganos, como se muestra en la tabla 4. Pero tomando en cuenta la fisiopatología de la RCIU se puede deducir que la mayor concentración sería de adrenalina, por ser la que produciría aumento en el gasto cardíaco sin aumentar la resistencia de la circulación fetal, además de promoverse la glucogenólisis y la liberación de glucosa.

Puesto que el efecto de la liberación de adrenalina en la circulación tiene un efecto de retardo superior a los 3 minutos, es posible imaginar que el nervio vago actúe como un regulador de la frecuencia cardíaca.

Diferencias en los efectos causados por adrenalina y noradrenalina	
Adrenalina	Noradrenalina
↑↑ Estímulo al corazón	↑ Estímulo al corazón
↑ Vaso constricción	↑↑ Vaso constricción
↑Metabolismo (↑glucogenólisis en hígado, ↑liberación de glucosa)	

Tabla 5, Diferencias en los efectos causados por adrenalina y noradrenalina, los cuales son similares a los efectos producidos por la rama simpática del SNA basado en Guyton-Hall [18]

Factores relacionados con una condición inflamatoria

Se sabe que existe un reflejo que puede suprimir la inflamación, el cual funciona mediante la llamada, vía colinérgica antiinflamatoria. La vía colinérgica antiinflamatoria utiliza al nervio vago para inhibir la producción de citoquinas, de esta manera se producen cambios en algunos índices de la VFC de alta frecuencia [38].

En 2009 Boutsikou y col., emplearon biomarcadores, para detectar niveles inflamatorios en recién nacidos con RCIU y recién nacidos con crecimiento normal; llegando a la conclusión de que existe una mayor actividad inflamatoria en los recién nacidos con RCIU [39]

Si también existiera un contexto inflamatorio en la restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica, posiblemente exista una respuesta antiinflamatoria que se manifiesta en una mayor actividad regulatoria vagal en la vía colinérgica antiinflamatoria, la cual pudiese llegar a afectar la actividad regulatoria vagal cardiaca.

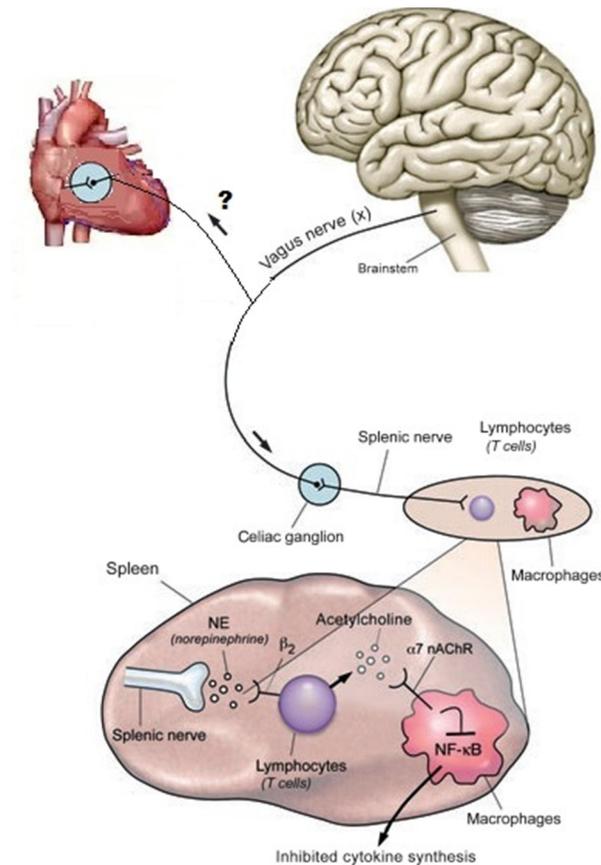


Ilustración 15, Vía colinérgica antiinflamatoria y su posible interacción en la regulación cardiaca. Imgen modificada de Huston JM [38]

4.6.3 Funcionamiento errático del SNA

La segunda línea de explicación se refiere a un funcionamiento errático del SNA causado por daño en el tejido nervioso del propio sistema, o por daño en el tejido cardiaco adyacente a las terminaciones nerviosas. Estas dos posibilidades se intentan evaluar mediante la respuesta del sistema simpático y parasimpático por separado.

La respuesta del SNA simpático

El sistema nervioso simpático pareció funcionar de forma adecuada ante un movimiento corporal de los fetos estudiados, como se observa en la Ilustración 16. En la figura se distingue el movimiento de un feto con restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica, el cual coincide con una disminución en el tiempo de duración de los intervalos RR, o lo que es igual, un aumento en la frecuencia cardiaca.

Dado que este tipo de movimientos y su correspondiente respuesta inmediata en tiempo es equivalente a una maniobra para evaluar el adecuado funcionamiento de la rama simpática del SNA, podría considerarse que ésta se encontraba íntegra.

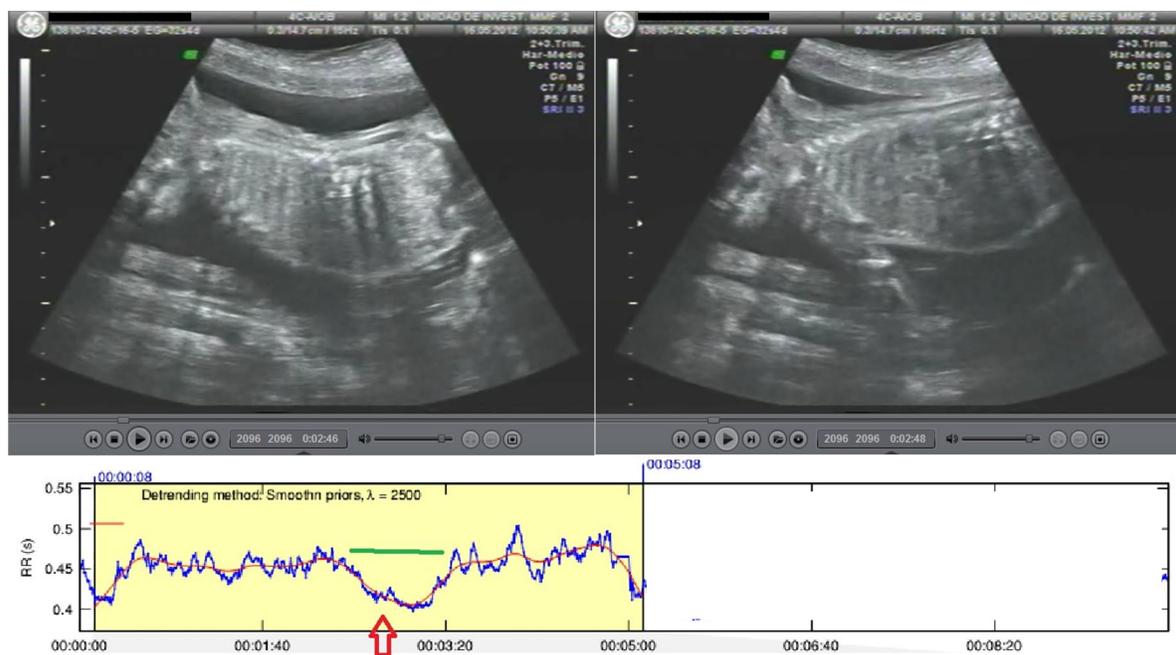


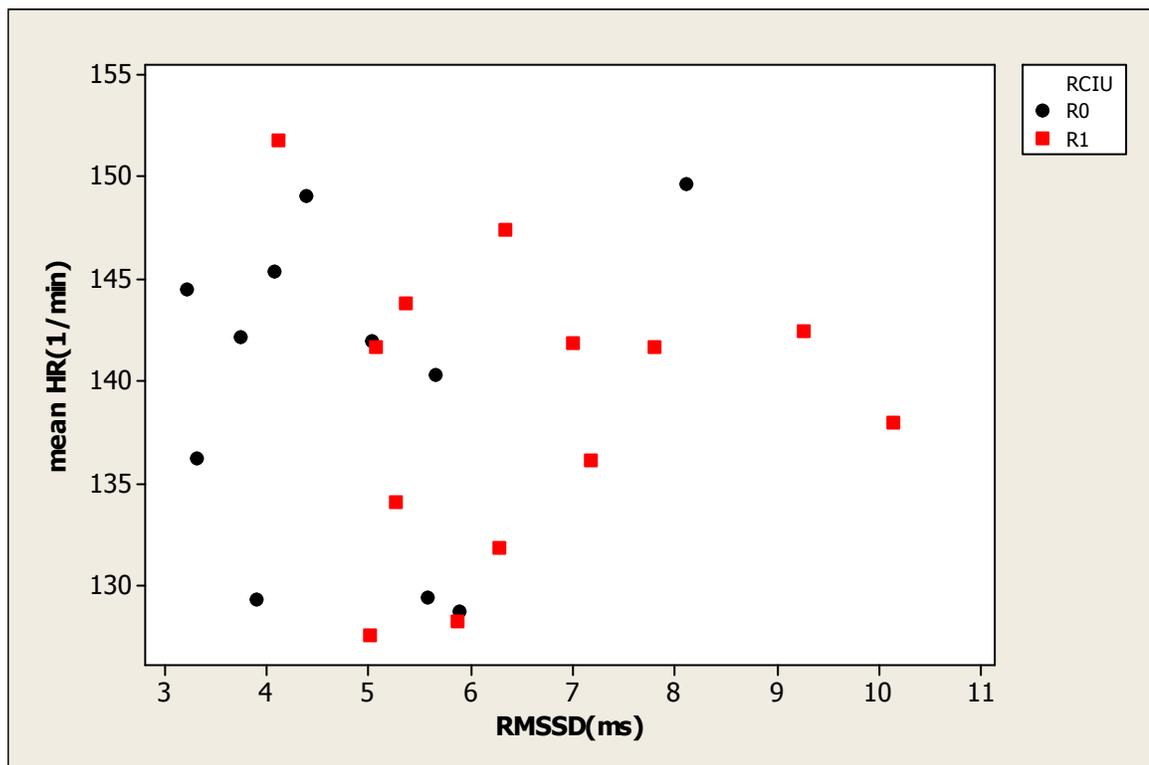
Ilustración 16, Movimientos corporales fetales que generan un aumento en la frecuencia cardiaca, visible en la curva señalada con la flecha.

Respuesta del SNA parasimpático

Como se señaló en la sección 4.5 de este capítulo, el sistema parasimpático inerva al corazón mediante el nervio vago, el cual disminuye el impulso de disparo del nódulo sinoatrial, y de esta forma reduce la frecuencia cardiaca al mismo tiempo que disminuye de forma moderada la fuerza de contracción del miocardio auricular.

En la Gráfica 10 se observa la dispersión que existe entre el aumento del índice RMSSD con la variación de la frecuencia cardiaca, la cual no muestra ninguna correlación. Lo anterior resulta contradictorio con la función fisiológica de la regulación vagal y difiere a lo reportado por Nijhuis y col, quienes encuentran una reducción en la frecuencia cardiaca al aumentar las variaciones en corto plazo, equivalentes a los índices HF pow y RMSSD en fetos con y sin alteraciones en el crecimiento [26].

Desafortunadamente en esta investigación no existe forma de evaluar mediante alguna prueba la integridad de la rama vagal, por lo que no se puede inferir si se encuentra en buen estado o existe algún problema. Aunque una posible explicación para este funcionamiento puede ser el descrito en la sección factores extrínsecos del capítulo 4.4.1.



Gráfica 10, Dispersión de la frecuencia cardiaca en relación con el índice RMSSD.

4.7 Sugerencias con base en los resultados obtenidos

Desde el punto de vista en que no existe una disminución en la complejidad de la regulación de la frecuencia cardiaca en fetos, ni una disminución en la actividad mediada por nervio vago, se podría sugerir que los fetos con RCIU sin alteración hemodinámica están respondiendo de forma adecuada a un escenario restrictivo. Esto integrando mecanismos de control que permiten sobrellevar sin afecciones esta condición. Lo que coincide con el conocimiento actual, el cual sugiere que la RCIU sin alteración hemodinámica no representa una amenaza para la salud del feto ni para la salud en la etapa adulta [17] [6]. No obstante el aumento de la actividad vagal plantea de cualquier manera un escenario difícil de explicar mediante el análisis de VFC.

Como se observó en la segunda parte de esta discusión, el adecuado funcionamiento de la vía vagal que modula al corazón no pudo ser demostrado por lo que no es posible desechar de forma total el supuesto de que los fetos con RCIU que no presentan alteración hemodinámica presentan daño en el sistema nervioso o en el tejido cardiaco; por lo que se sugiere reciban una vigilancia médica especial durante su etapa fuera del útero.

En cuanto a considerar que el aumento del *RMSSD* resulta un indicador de que el feto afronta de forma adecuada la restricción sin alteración hemodinámica, no es posible decirlo a profundidad con los elementos que se tienen en ésta investigación.

Sin embargo, podría utilizarse el índice *RMSSD* en la práctica clínica, de dos formas. La primera, puede servir como criterio de inclusión-exclusión al grupo de restricción estadio uno del INPer (RCIU sin alteración hemodinámica), particularmente para casos en los que el feto se encuentre entre la clasificación pequeño para edad gestacional y restricción estadio uno. La segunda, y más importante, quizás pudiese servir para distinguir fetos con restricción sin alteración hemodinámica de fetos con restricción del crecimiento severa que ya no presenten mecanismos compensatorios eficientes, visibles mediante alteraciones hemodinámicas.

Estas sugerencias se realizan tomando en cuenta las siguientes limitaciones: la mayor cantidad de interpretaciones y posibles explicaciones se llevaron a cabo basándose en la fisiología de adultos, pues existe poca información sobre la fisiología fetal y los orígenes de la VFC fetal. El número final de sujetos estudiados fue reducido, por lo que se considera muy importante continuar con el análisis de la VFC fetal en el departamento de investigación del INPer. No se tomaron en cuenta los movimientos respiratorios del feto, los cuales también podrían ser una causa del aumento en el índice *RMSSD*.

A futuro, con un mayor número de casos, se podría realizar un análisis para determinar la capacidad de diagnóstico del índice *RMSSD* en la restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica. Además se podría comprobar la causa del aumento en el índice *RMSSD* mediante la medición de biomarcadores en el cordón umbilical de los recién nacidos, y mediante el seguimiento al crecimiento de los niños nacidos con RCIU sin alteración hemodinámica.

5 Conclusión

La hipótesis propuesta al iniciar la investigación no se pudo confirmar con los datos adquiridos, pues se muestra un incremento en los índices de alta frecuencia (RMSSD y HF Pow). Sugiriendo que el escenario fisiológico considerado al inicio del proyecto es diferente al encontrado en los fetos que padecen restricción del crecimiento sin alteración hemodinámica.

Se concluye que el escenario fisiológico del grupo con RCIU sin alteración hemodinámica es diferente al de los fetos con crecimiento normal. El escenario en los fetos con RCIU y su consiguiente efecto en la VFC, posiblemente está constituido por una serie de mecanismos de adaptación que surgen como respuesta a la condición restrictiva de oxígenos y nutrientes, causadas por la insuficiencia placentaria propia de este tipo de restricción.

El hallazgo más importante fue un aumento en la regulación ejercida por el nervio vago, sugerida por el incremento de los índices de la VFC, *RMSSD* y *HF pow*. El aumento de la regulación vagal se intentó explicar por diversas causas, siendo la más probable un mecanismo de respuesta ante una actividad cardíaca elevada por adrenalina.

Se considera que los resultados obtenidos en esta investigación resultan de interés para la práctica clínica, y abren interrogantes sobre la fisiología fetal, la fisiopatología de la RCIU sin alteración hemodinámica y sus efectos a lo largo de la vida fuera del útero.

También se concluye que la VFC es una herramienta potencialmente útil en la clasificación y diferenciación de fetos con y sin restricción del crecimiento, particularmente puede aportar un criterio de diagnóstico entre fetos pequeños para la edad gestacional y fetos con restricción estadio uno, ya que los datos obtenidos en esta investigación apuntan a que las diferencias obtenidas están dadas por un escenario fisiológico particular, propio de la RCIU y que no existiría en fetos pequeños para la edad gestacional.

Al mismo tiempo, las interrogantes planteadas en la sección de discusión, sobre la posibilidad de daño al sistema nervioso o tejido cardíaco, exigen que se realice una mayor investigación en los efectos de la RCIU sin alteración hemodinámica, buscando efectos dañinos en el sistema nervioso y tejidos sensibles a hipoxia (cardíaco y renal), tanto con VFC como con otros métodos de alta confiabilidad (biomarcadores). Mientras esto ocurre y se superan las limitaciones encontradas en esta investigación, se sugiere que no deje de darse seguimiento médico especial a los niños que fueron diagnosticados como RCIU sin alteración hemodinámica.

Anexo 1

<u>Maternos</u>	<u>Fetales</u>	<u>Placenta</u>
Edad, Talla, Peso	Alteraciones cromosómicas	· Invasión trofoblástica anormal
Situación socioeconómica:	· Síndrome de Dawn (trisomía 21)	· Infartos placentarios múltiples
· Déficit de escolarización	· Síndrome de Edwards (trisomía 18)	· Inserción velamentosa
· Trabajo físico inadecuado	· Síndrome de Patau (trisomía 13)	· Placenta previa
· Malnutrición materna	· Síndrome de Turner	· Pliegue triangular
Hábitos tóxicos:	· Síndrome de X Múltiples	· Tumores vasculares placentarios
· Tabaquismo	· Displasia ósea y del tejido conectivo	
· Alcoholismo	Gestaciones múltiples :	
· Cafeína	· Gemelos monocoriónicos	
· Drogas	· Transfusión Feto-Fetal	
Fármacos:	Infecciones:	
· Tetraciclina	· Rubeola	
· Warfarina	· Sífilis	
· litio.	· Toxoplasmosis	
Enfermedades crónica de la madre.		
· Síndrome de mala adaptación circulatoria.		
· Enfermedad renal crónica		
· Hipertensión		
· Trastornos metabolismo de los glúcidos		
· Anemia		
· Infección urinaria		
· Enfermedades auto inmune		
· Hemorragias		

Anexo 1, Factores que en el pasado se relacionaban con la RCIU, Adaptada de Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I [10]

Anexo 2

Registro	Inicio de registro	RCIU	IP A.U.	Peso nacimiento (gr)	sexo	E.G. de registro
1a	2:00:00 AM	R0		1895	f	36
3c	12:10:00 AM	R0		2950	f	35
5a		R1		1780	f	36
9a		R1	1.04	1070	f	32
10c	2:48:00 AM	R1	1.54	704	m	30
11c	2:05:00 AM	R1	0.9	2290	f	35
14a	2:46:00 AM	R1	1.14	2175	f	32
16b	1:37:00 AM	R1			f	36
17a	1:36:00 AM	R1		2245	m	32
18a	4:34:00 AM	R0		2835	f	30
19a	12:11:00 AM	R1	1.14	1926	f	35
27b	4:49:00 AM	R0				32
28a	12:00:00 AM	R1		2482	f	34
31a	12:00:00 AM	R1	1.4	1470	f	32
53b	4:54:00 AM	R0		2432	m	35
34a	4:58:00 AM	R0		3083	f	33
36b	3:35:00 AM	R0		2492	f	37
38a	4:56:00 AM	R1	0.82	1578	f	36
45b	12:00:00 AM	R1	1.21	2200	m	35
46a	12:11:00 AM	R0		3238	m	36
47b	3:19:00 AM	R0		2600	f	36
49a	1:09:00 AM	R0		3024	f	34
50a	4:54:00 AM	R0		2814	m	36
54b	1:10:00 AM	R1	1.15	1650	f	35

Anexo 1. Datos de los pacientes utilizados, se muestra número de registro, inicio de los 5 minutos procesados, grupo, índice de pulsatilidad de arteria umbilical, peso al nacimiento, sexo del feto, y edad gestacional al momento de adquirir el registro

Bibliografía

- [1] E. Hernandez-Andrade, M. Maurice, L. Pelsers, W. Plasencia, F. Crispi, "Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses," vol. 199, no. 254, pp. 254-262, 2008.
- [2] A. Benavides-Serralde, E. Hernández-Andrade, M. Guzman Huerta, "RCIU por insuficiencia placentaria," in *Clínicas de Perinatología y Reproducción Humana: Avances en Medicina y Cirugía Fetal.*, 2012.
- [3] E. Araujo, M. Barbosa, A. Rabachini L.M. Nardoza, "Fetal growth restriction: current knowledge to the general," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 286, pp. 1-13, 2012.
- [4] T. Fanelli, S. Visentin, D. Trevisanuto, V. Zanardo, E. Cosmi, "Consequences in infants that were intrauterine growth restricted," *Journal of Pregnancy*, vol. 36, pp. 381-386, 2011.
- [5] J.A. Jurgens, S.A. Evans, R.C. Ennis, J.E. Jones, "Mechanisms of fetal programming in hypertension," *International Journal of Pediatrics*, vol. 58, pp. 831-837, 2012.
- [6] D. Grigore, B.T. Alexander N.B. Ojeda, "Intrauterine growth restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease," vol. 15(2), pp. 101-106, 2008.
- [7] J. Grajales-Rojas, F. Arango-Gómez, "Restricción del crecimiento intrauterino," *Curso Continuo de Actualización en Pediatría*, vol. 9, no. 3, pp. 5-14, 2011.
- [8] A.M. Marconi, G. Pardi., "Placental fetal Interrelationship in IUGR Fetuses review," *Placenta*, vol. 16, pp. 136-141, 2002.
- [9] C. Escudero, M. Roberts, "The placenta in preeclampsia," *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, vol. 2, pp. 72-83, 2012.
- [10] J. Santolaya-Fargas, L. Chin-Chu, "Current concepts of fetal growth restriction: Part I," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 92, pp. 1044-1055, 1998.
- [11] J. Miller, S. Turan, A. Baschat, "Fetal growth restriction," *Seminars in perinatology*, vol. 32, pp. 274-280, 2008.
- [12] H. Christou, D. Brodsky, "Current concepts in intrauterine growth restriction," *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 19, no. 307-319, 2004.
- [13] S. Gallegos, B. Torres, L. Camargo, M. Guzman, "La placenta humana: Revisión,"

- Perinatol Reprod Hum*, vol. 22, pp. 230-245, 2008.
- [14] A. Baschat, "Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 37, pp. 501-514, 2011.
- [15] J. Gardosi, F. Figueras, "Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 55, pp. 288-300, 2011.
- [16] C.M. Cook, W.B. Giles, B.J. Trudinger, "Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome," *Obstet Gynaecol*, no. 98, pp. 378-384, 1991.
- [17] P.F. O'Tierney, S. Louey, K.L. Thornburg, "The placenta is a programming agent for cardiovascular disease," *Placenta*, vol. 31, pp. s54-s59, 2010.
- [18] Hall, Guyton, *Text book of medical physiology*, 11th ed.: Elsevier, 2006.
- [19] T. Bigger, P. Kaufmann, G. Bernston, "Heart rate variability: Origins methods, and interpretative caveats," *Psychophysiology*, vol. 34, pp. 623-648, 1997.
- [20] The North American Society of pacing and Electrophysiology, Task Force of The European Society of Cardiology, "Heart rate variability," *European Heart Journal*, vol. 17, pp. 354-381, 1996.
- [21] J.G. Papp, "Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart," *Basic Res Cardiol*, vol. 83, pp. 2-9, 1988.
- [22] R. Caldeyro-Barcia, P.Y. Schifferli, "Effects of atropine and beta adrenergic drugs on the heart rate of the human fetus," *Fetal Pharmacology*, pp. 259-279, 1973.
- [23] S.T. Lee, H.E. Hon, "Electronic evaluations of fetal hart rate patterns preceding fetal death," *Am J Obstet Gynec*, no. 87, pp. 814-26, 1965.
- [24] K. Nakai, T. Kanasugi, A. Fukushima, "Assessment of fetal autonomic nervous system activity by fetal magnetocardiography: comparison of normal pregnancy and intrauterine growth restriction," *Journal of Pregnancy*, vol. 21, pp. 162-168, 2011.
- [25] M. Signorini, G. Magenes, M. Ferrario, "Complexity analysis of the fetal heart rate variability: early identification of severe intrauterine growth-restricted fetuses," *Med Biol Eng Comput*, vol. 47, pp. 911-919, 2009.

- [26] J.T. Hof, J.H. Mulder, J.G. Nijhuis, "Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 89, pp. 27-33, 2000.
- [27] H.F. Prechtl, C.B. Martin, R.S. Bots, J.G. Nijhuis, "Are there behavioral states in the human fetus?," *Early Hum Dev*, vol. 6, pp. 177-195, 1982.
- [28] O. Murta, S. Comani, E. Rezende-Moraes, "Linear and nonlinear measures of fetal heart rate patterns evaluated on very short fetal magnetocardiograms," *Physiological measurement*, vol. 33, pp. 1563-1583, 2012.
- [29] F.S. Schindwein, M. Wailoo, T. Biala W. Aziz, "Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children," *Clin Auton Res*, vol. 22, pp. 91-97, 2012.
- [30] T. Burkhardt, D. Müller-Vizentini, M. Rauh, L. Schäffer, "Cardiac autonomic balance in small-for-gestational-age neonates," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, no. 294, pp. 884-890, 2007.
- [31] W.A. Carlo, J. Kattwinkel, R.L. Schelonka, P.J. Porcelli, J.R. Moorman, "Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: A randomized trial," *J Pediatr*, vol. 159, pp. 900-906, 2011.
- [32] J.B. Delos, A.A. Flower, J.R. Moorman, "Cardiovascular oscillations at the bedside: early diagnosis of neonatal sepsis using heart rate characteristics monitoring," *Physiological Measurements*, vol. 32, pp. 1821-1832, 2011.
- [33] J. Kingdom, D. Hutter, "Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review," *International Journal of Pediatrics*, vol. 2010, pp. 1-9, 2010.
- [34] Readers Comments, "Inaccurate normal values of heart rate variability spectral analysis in newborn infants," *The American Journal of Cardiology*, vol. 90, p. 4, 2002.
- [35] A.M. Kiviniemi, A.J. Hautala M.P. Tulppo, "Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics," *Journal of the American Heart Association*, vol. 112, pp. 314-319, 2005.
- [36] U. Nobuya, K. Akihiko, "Detrended fluctuation analysis of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses," *Gynecologic and Obstetrics Investigation*, vol. 65, pp. 116-122, 2008.
- [37] L. Curtis, Q. Campbell, T.H. Best, R.B. Govindan, "Early maturation of sinus rhythm

- dynamics in high-risk fetuses," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 196, pp. 572e1-572e7, 2007.
- [38] K.J. Tracey, J.M. Huston, "The pulse of inflammation: Heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy," *Journal of Internal Medicine*, vol. 269, pp. 45-53, 2010.
- [39] G.M. Mastorakos, M. Kyriakakou, T. Boutsikou, "Circulating levels of inflammatory markers in intrauterine growth restriction," *Mediators of Inflammation*, vol. 2010, pp. 1-7, 2010.
- [40] A. Benavides, E. Hernandez, E. Gratacos, "Changes in central and peripheral circulation in IUGR fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: New fetal cardiac and brain parameters," *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 71, pp. 274-280, 2011.
- [41] P. Cryer, "Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system," *New Engl. J. Med.*, vol. 303, pp. 436-444, 1980.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00081

Matrícula: 2111800305

EVALUACION DE LA REGULACION
CARDIOVASCULAR EN FETOS CON
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO

En México, D.F., se presentaron a las 11:00 horas del día 13 del mes de septiembre del año 2013 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JUAN CARLOS BELLO MUÑOZ
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA
DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

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

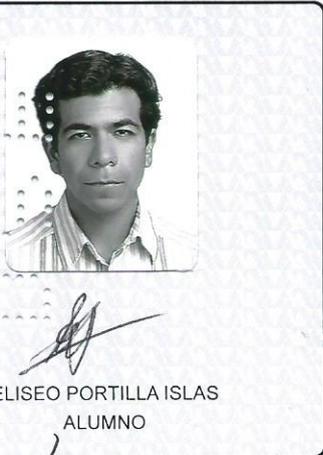
MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: ELISEO PORTILLA ISLAS

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

Aprobar

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



ELISEO PORTILLA ISLAS
ALUMNO

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE ANTONIO DE LOS REYES
HEREDIA

PRESIDENTE

DR. JUAN CARLOS BELLO MUÑOZ

VOCAL

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA

SECRETARIO

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA