



**EFFECTO DE LOS MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS
FETALES SOBRE LOS COMPONENTES AUTONÓMICOS
DE LAS FLUCTUACIONES DEL PERIODO CARDIACO**

Tesis que presenta
Mónica Moreno Rodríguez
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. Ramón González Camarena UAM-I

Secretario: Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza UAM-I

Vocal: M. en C. Raúl Martínez Memije Instituto Nacional
de Cardiología

Ciudad de México, Abril 2016

Posgrado en Ingeniería Biomédica

Efecto de los movimientos respiratorios fetales sobre los componentes autonómicos de las fluctuaciones del periodo cardiaco

Para obtener el grado de Maestría en Ingeniería Biomédica

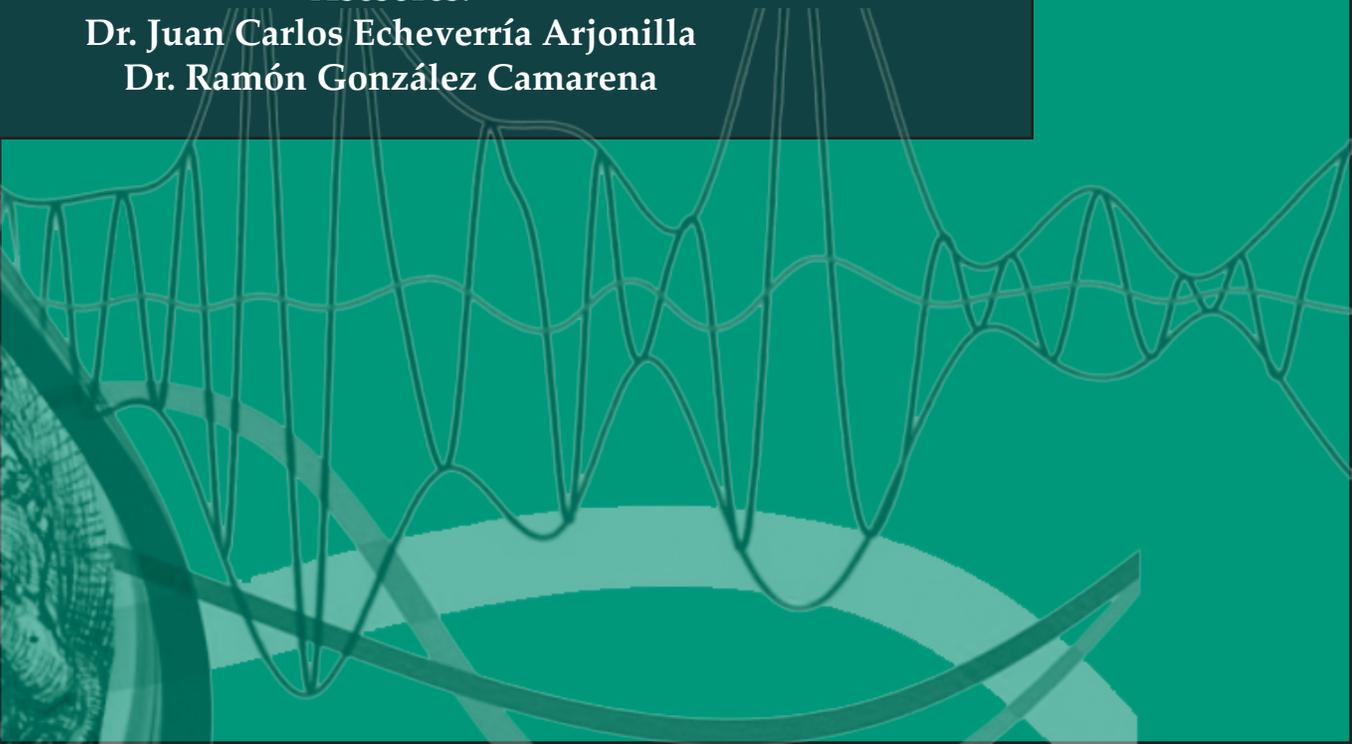
Presenta:

Ing. Mónica Moreno Rodríguez

Asesores:

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Dr. Ramón González Camarena





Dedicatoria

*Dedico este trabajo a mis padres, pues les debo todo lo que soy. A mis hermanos y a mi familia por ser compañeros de vida.
Ya Edmundo G. Urbina Medal, por su apoyo incondicional.*

*“Que tus sueños se dibujen como estrellas en la oscuridad,
para que al voltear al cielo veas su luz iluminando tu camino”
MMR*





Agradecimientos

El tiempo es el tesoro más valioso que se nos ha entregado, el regalo más hermoso que se puede otorgar. Quiero agradecer a Dios por dármele y a todas las personas que han compartido conmigo este presente invaluable.

A mis padres, Mónica y Rogelio, que con su amor y cuidado, me enseñaron a soñar y a luchar por ello. A mi mamá por ser siempre apoyo fiel, aún en los momentos más difíciles; por dar belleza a todos los matices de la vida. A mi papá por enseñarme el valor del esfuerzo y la dedicación.

Pienso en mis hermanos, Rocío y Rogelio, y en todas las cosas que hemos pasado juntos, por las risas y las aventuras vividas. A mi familia, que han sido parte de los momentos más importantes de mi existencia.

A Edmundo Gerardo, por estar allí y ser un amigo sincero con el que siempre he podido contar; sus palabras han sido una gran inspiración. Sin su apoyo, este trabajo no hubiera sido posible.

A mis asesores, el Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla y el Dr. Ramón González Camarena, por el tiempo y la paciencia que me dedicaron, ayudándome a crecer académicamente. No puedo dejar de mencionar la amable colaboración de mis sinodales, la Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza y el M. en C. Raúl Martínez Memije, cuyas observaciones fueron sumamente enriquecedoras.

Al Dr. José Gilberto Córdoba Herrera, al Dr. Juan José Ambriz García y a la División de Ciencias Básicas e Ingeniería por su apoyo para el Programa de Difusión de Actividades de CBI, del cual soy parte y me ha permitido concretar este proyecto.

Por último, quiero agradecer a amigos de la UAM y de la UNAM por compartir esta etapa, escuchar y comprender todo lo que significa.

Índice

Dedicatoria	5
Agradecimientos	7
Índice	9
Resumen	11
Introducción	13
2.1 Justificación	17
Antecedentes	19
3.1 Planteamiento del problema	23
Hipótesis y Objetivo	25
4.1 Hipótesis	25
4.2 Objetivo	25
Materiales y Métodos	27
5.1 Material de estudio	27
5.2 Agrupación de datos	30
5.3 Procesamiento de los datos	31
5.4 Interfaz gráfica	32
5.5 Análisis estadístico	32
Resultados	35

6.1 Descripción estadística de los componentes	35
6.2 Resultados principales	38
6.3 Ocurrencia de los MRF dependiendo de la edad gestacional	40
6.4 Diferencias entre los estados de ausencia y presencia de los MRF	42
6.5 Cambios en la distribución de probabilidad	43
6.6 Efecto de los MRF sobre el intervalo RR medio	46
6.7 Conteo de casos y relación entre variables	48
6.8 Validación de los resultados	50
Discusión y conclusiones	53
7.1 Discusión de resultados	53
7.2 Conclusiones	58
7.3 Perspectivas	59
Apéndice A: Técnicas de Procesamiento	61
A.1 Análisis de Tiempo-Frecuencia	61
A.2 Transformada Hilbert-Huang	62
Apéndice B: Interfaz Gráfica	67
B.1 Introducción	67
B.2 Elementos de la GUI	68
B.3 Módulo Registros	69
B.4 Módulo Componentes	70
B.5 Módulo Análisis Tiempo-Frecuencia	71
B.6 Módulo Separación	71
Apéndice C: Técnicas de Análisis Estadístico	73
C.1 Contraste de normalidad	73
C.2 Pruebas de muestras pareadas	73
C.3 Regresión lineal	75
Bibliografía	77

Resumen

El presente documento detalla un estudio sobre la relación entre la presencia o ausencia de movimientos respiratorios fetales y los componentes autonómicos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Para ello, se analizaron 70 series de intervalos RR provenientes de 38 fetos, cuya edad gestacional varió de la semana 22 a la semana 40. Los fetos no presentaron situaciones de riesgo obstétrico o perinatal. También se contó con el registro simultáneo de los movimientos respiratorios fetales identificados de manera visual por medio de ultrasonido modo M.

A cada serie de tiempo de los intervalos RR se le aplicó la Transformada Hilbert-Huang y se obtuvieron 7 componentes oscilatorios distintos (funciones de modo intrínseco). En cada componente oscilatorio se identificaron segmentos con ausencia o presencia de movimientos respiratorios y, para estos segmentos, se obtuvo la amplitud y la frecuencia instantánea media para cada estado. Con los datos de la frecuencia instantánea, se clasificó cada componente por su banda espectral. El primer componente obtenido (C1) correspondió a la banda de alta frecuencia (0.40-1.70 Hz) y el cuarto componente (C4) a la banda de baja frecuencia (0.08-0.20 Hz), de acuerdo con reportes previos sobre el análisis espectral de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca fetal. La población estudiada se dividió en dos grupos de edad: uno menor o igual a 34 semanas y otro mayor a 34 semanas de gestación.

Al realizar el análisis estadístico, se encontró que no hubo diferencias significativas en la frecuencia instantánea, pero sí existieron diferencias significativas ($p < 0.01$) para la amplitud instantánea en los componentes C1 y C4, debido a la presencia de movimientos respiratorios fetales. En el componente de alta frecuencia hubo un incremento significativo ($p < 0.01$) de amplitud (acorde a lo que describe la literatura), pero en el caso del componente de baja frecuencia hubo una disminución significativa ($p < 0.01$) también en la amplitud que no ha sido previamente reportada. La diferencia de longitud entre los estados de ausencia y presencia de MRF no interfiere en los resultados obtenidos.

Otro efecto importante de los MRF fue el incremento significativo ($p < 0.01$) en el intervalo RR medio, lo que nos estaría sugiriendo una interacción vagal del ritmo cardiaco debida a los MRF. Este incremento en el intervalo RR se encontró en ambos grupos de edad. La semana de gestación promedio del grupo más joven es la semana 30, por lo que estaríamos encontrando que desde ese momento de la gestación parece presentarse una interacción vagal por medio de los MRF.

La modulación llevada a cabo por los MRF se asoció a una aproximación significativa de la distribución de probabilidad de los intervalos RR a una distribución normal, esto en presencia de los movimientos respiratorios. Tal condición se traduce en un acotamiento (y normalización) de las variaciones del intervalo RR.

Al hacer un análisis de regresión lineal multivariada, se encontró que existía una relación lineal entre el cambio en el intervalo RR y los cambios de amplitud en el componente de alta frecuencia y baja frecuencia (C1 y C4). Después de realizar una determinación de los escenarios en los que se encontraron cambios significativos en el intervalo RR, C1 o C4 asociados a la presencia de movimientos respiratorios, se observó que en el 50% de los casos presentaron un cambio significativo en el componente de baja frecuencia (C4). Lo que refuerza la idea de que para poder evaluar la dinámica de los componentes autonómicos ante la presencia de MRF se debe considerar también los componentes de baja frecuencia y no solamente los de alta.

Así, los resultados de la presente tesis sugieren que los MRF influyen, además del componente de alta frecuencia, sobre el componente de baja frecuencia de variabilidad del periodo cardiaco. Esta influencia se encontró en el grupo de fetos > 34 semana de gestación ($p < 0.001$). Con relación al intervalo RR, los MRF provocaron un aumento en su duración, incluso en el grupo de edad temprana (< 34 semanas). Por lo tanto, el efecto de los MRF sobre los intervalos RR podría considerarse como indicador potencial del bienestar o la interacción cardio-respiratoria del feto a lo largo de la edad gestacional.

Introducción

La modulación realizada por el sistema nervioso sobre el sistema cardio-respiratorio es un tópico de interés para la ciencia y la ingeniería. Numerosos trabajos han dilucidado algunos de los aspectos que hay detrás de éste fenómeno de control, sin embargo son muchas las interrogantes por resolver. Entre estas interrogantes se encuentra el cómo se desarrolla esta modulación en la vida fetal, además de las implicaciones que puede llegar a tener en la vida extrauterina.

Un mecanismo que se empieza a presentar en la vida intrauterina son los movimientos respiratorios fetales (MRF). Estos movimientos no realizan intercambio gaseoso (los niveles de gas en sangre son controlados por medio del suministro materno). En la vida extrauterina, la respiración ofrece un importante objeto de estudio y es el acoplamiento de la respiración con la frecuencia cardíaca (fenómeno conocido como arritmia sinusal respiratoria, ASR). Ya que en la gestación no existe este intercambio gaseoso, ¿qué finalidad tienen los MRF? ¿también influyen en la actividad cardíaca como en el caso extrauterino?

Esta investigación se centra en el efecto de los movimientos respiratorios fetales sobre la variabilidad del intervalo RR en el caso fetal, especialmente en las bandas autonómicas de baja y alta frecuencia. Para poder abordar la importancia de nuestro trabajo de investigación, primero se revisarán los conceptos fisiológicos relacionados a nuestro problema.

La actividad del sistema nervioso autónomo puede ser considerada como una parte esencial de las funciones del sistema nervioso central que reflejan la capacidad de regulación de los sistemas homeostáticos para controlar o mantener las condiciones fisicoquímicas del medio interno [1].

En el caso fetal, la investigación sobre la actividad del sistema nervioso autónomo durante el proceso de gestación puede aportar información para comprender la maduración o neurodesarrollo. Tal situación se debe a que un control apropiado del sistema nervioso autónomo requiere del sistema nervioso central para procesar e integrar la información neuronal aferente y dirigir apropiadamente la respuesta neuronal eferente. Así, en un control regulatorio fetal efectivo, se requiere un grado de maduración de las divisiones aferente y eferente del sistema nervioso [2][3].

Uno de los parámetros no invasivos que puede servir como herramienta en la valoración de funciones de regulación del sistema autónomo es la variación en la frecuencia cardíaca (FC). En este fenómeno se identifican fluctuaciones en el intervalo entre latidos consecutivos, o bien variaciones entre frecuencias cardíacas instantáneas consecutivas, dependientes principalmente de la actividad de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

Por convención, se ha aceptado el término “Variabilidad de la frecuencia cardíaca” (VFC) para describir tanto las fluctuaciones en los intervalos RR como la variación en la frecuencia cardíaca instantánea. También se han acuñado otros términos en la literatura como variabilidad de la longitud del ciclo cardíaco, variabilidad del periodo cardíaco, variabilidad RR y tacograma del intervalo RR (por las series de datos involucrados); los cuales enfatizan mejor el concepto de las fluctuaciones en el intervalo entre latidos [4].

En adultos y neonatos se sabe que el análisis espectral de las fluctuaciones del periodo cardíaco refleja componentes relacionados con el control del sistema nervioso autónomo [3]. La información contenida en el espectro de frecuencia de las fluctuaciones del periodo cardíaco puede proveer un patrón para evaluar el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Igualmente, la identificación de alteraciones en este patrón puede asociarse al detrimento del desarrollo fetal. Ésta es la razón por la que en conjunto con otras variables se lleva a cabo el monitoreo constante de la frecuencia cardíaca durante el embarazo [5].

Entre los múltiples factores que influyen sobre la modulación autonómica de la VFC se han identificado oscilaciones asociadas a la temperatura corporal, niveles humorales como renina-angiotensina, variaciones en el tono vasomotor, variaciones o niveles de presiones parciales

de oxígeno y bióxido de carbono en sangre, y variaciones en volumen y frecuencia durante el ciclo respiratorio. En particular, se ha observado que la presencia de movimientos respiratorios fetales causa un incremento en la variabilidad del intervalo RR de corto plazo [6][7].

Por lo general, en cada ciclo respiratorio la frecuencia cardiaca se incrementa en la fase de inspiración y disminuye durante la postinspiración y espiración, a lo que se le llama arritmia sinusal respiratoria (ASR, Arritmia Sinusal Respiratoria). En este fenómeno de ASR algunas de las variaciones identificadas en las fluctuaciones cardiacas siguen al ciclo respiratorio, por lo que la frecuencia de los movimientos respiratorios coincide con la frecuencia central del componente de alta frecuencia de la VFC.

La arritmia sinusal respiratoria está presente en fetos saludables, recién nacidos y adultos y se ve disminuida en muchos padecimientos como el sufrimiento fetal o en recién nacidos con asfixia parcial. Además, está altamente relacionada con puntajes bajos de Apgar y un aumento en la mortalidad neonatal [8]. También se ha observado que la administración de atropina (bloqueador colinérgico) atenúa significativamente la ASR; por lo que tal fenómeno se ha asociado al bloqueo de la actividad parasimpática [9].

Es de notar que el estudio de la ASR en los fetos ofrece la oportunidad particular de evaluar la interacción cardio-respiratoria, sin afectar la presencia del intercambio gaseoso. Esto se traduce en un mayor control de las variables que influyen el fenómeno de estudio, ya que la hipoxia extrauterina puede desencadenar otros mecanismos de control sobre el sistema cardiorespiratorio [8].

Las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca, en el caso de adultos, se encuentran caracterizadas por tres componentes principales de frecuencia [4]:

- **Muy Baja Frecuencia (MBF).** Oscilaciones menores a 0.04 Hz que se vinculan a influencias hormonales, vasomotoras y termoreguladoras.
- **Baja Frecuencia (BF).** Oscilaciones que van de 0.04 Hz a 0.15 Hz y se han considerado representativas de la actividad baroreceptora (0.1 Hz). La cual determina que durante el incremento de la presión arterial, el reflejo inicial de desaceleración del corazón es causado principalmente, pero no exclusivamente, por el incremento en la actividad del nervio vago. Por el contrario, cuando la presión arterial decrece, la taquicardia inducida por baroreflejo es causada por la disminución de la actividad parasimpática, e inclusive por el incremento en la simpática [9].

- **Alta Frecuencia (AF).** Oscilaciones que comprenden las frecuencias de 0.15 Hz hasta 0.4 Hz y se relacionan preponderantemente con la actividad del sistema nervioso parasimpático. El componente de alta frecuencia puede ser utilizados como indicador de la modulación del periodo cardiaco por la actividad vagal, si se mantienen fijos volumen y frecuencia respiratoria [5].

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia respiratoria juega un papel importante en la influencia sobre estos componentes de frecuencia [4].

En el caso de fetos, se han identificado o sugerido las siguientes bandas espectrales [2]:

- **Muy baja Frecuencia** entre 0.02-0.08 Hz.
- **Baja Frecuencia** entre 0.08-0.20 Hz.
- **Frecuencia Media** entre 0.20-0.40 Hz.
- **Alta Frecuencia** entre 0.40-1.70 Hz.

Dichas bandas fueron estimadas por medio de la transformada wavelet [2]. Para fetos y neonatos humanos, la mayor potencia espectral se presenta a frecuencias menores a 0.2 Hz [10]. Dentro de esta banda, la presencia de variabilidad y aceleraciones en el intervalo RR indica una buena condición en el feto, mientras que la ausencia de los mismos puede reflejar un sufrimiento fetal [11].

Los movimientos respiratorios fetales inicialmente son irregulares, variables y aislados (inclusive se ha observado un sólo evento en una hora [10]), pero conforme avanza la edad gestacional se vuelven más regulares. Para la semana 24 se observan en un 14% del tiempo, mientras que para la semana 40, se observan en un 30% del tiempo. Los movimientos respiratorios fetales disminuyen a medida que el feto se acerca a término [11][12].

Un punto importante de mencionar es la influencia vagal sobre las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca. El estudio *in vivo* de la actividad vagal resulta complicada. Esto es causado por varios factores, incluyendo la relativamente pequeña población de neuronas cardíacas vagales, dificultades experimentales al momento de activar las neuronas desde las fibras vagales y la ubicación de sus somas dentro del cerebro [9].

No obstante, la relativa ausencia de actividad vagal (que se puede

manifestar como una modulación disminuida de la respiración) es utilizada frecuentemente en la clínica como un índice patológico y probable indicador de riesgo del síndrome de muerte súbita [9]. Además, ya que la modulación respiratoria está asociada con la banda de alta frecuencia, así también lo está la actividad vagal.

Una vez que se han analizado los conceptos fisiológicos relacionados con nuestro fenómeno de estudio, se proseguirá a formular preguntas más específicas. El efecto de la ASR sobre la banda de alta frecuencia en el caso fetal está comprobado; sin embargo, ¿los MRF tendrán efecto sobre la banda autónoma de baja frecuencia? ¿Se modifica la potencia en los componentes de alta y baja frecuencia? ¿Se modifica la frecuencia?

2.1 Justificación

Ya que se tienen las preguntas de investigación, proseguiremos describiendo la importancia del estudio de los MRF y su efecto desde un punto de vista clínico.

Se estima que cada año nacen en el mundo de forma prematura 15 millones de bebés (1 de cada 10) y más de un millón fallecen por complicaciones derivadas del parto prematuro. Se estima que el 75% de estas muertes podrían evitarse con los cuidados apropiados brindados de manera oportuna (aun si no se cuenta con unidades de cuidados intensivos) [13].

Para nuestro país, el INEGI reporta un promedio de 25,614 fallecimientos por año (1985-2013). El registro considera una edad gestacional desde 12 hasta 52 semanas [14]. Con base en los datos de la consulta de mortalidad fetal, se construyó la gráfica que se muestra en la Figura 1.1. Alrededor de 1990 se puede observar una elevada mortalidad en las últimas semanas de gestación. Ese fenómeno descendió considerablemente, pero aún se mantiene el promedio de mortalidad fetal. De aquí la importancia de contar con medios para detectar el parto prematuro, mismo que se ha asociado, entre otros factores, a la ausencia de movimientos respiratorios [8].

El análisis espectral de las fluctuaciones del periodo cardiaco puede proveer de una herramienta para la detección temprana de procesos patológicos dentro del sistema nervioso autónomo como lo son el sufrimiento fetal, síndrome de posmadurez y retardo en el crecimiento intrauterino. Este último se relaciona con movimientos respiratorios y corporales reducidos y con cambios de patrón en las fluctuaciones del intervalo RR [15]. Un ejemplo de lo anterior es la posibilidad de que las contracciones uterinas y los partos prematuros estén asociados con la presencia de respiración fetal deprimida

y, por ende, por la falta de maduración en el sistema nervioso autónomo [16].

El poder caracterizar la variabilidad del intervalo RR con base en su relación con los movimientos respiratorios fetales puede favorecer un mayor entendimiento del buen desarrollo intrauterino y las bases para detectar la presencia de problemas como el sufrimiento fetal, el retardo en el crecimiento intrauterino o el parto prematuro [15].

Como parte de la búsqueda de índices de bienestar fetal, debían evaluarse las herramientas para analizar la variabilidad de los intervalos RR. La mayor parte de los estudios realizados consideran dentro de las técnicas de análisis a la estimación del espectro de densidad de potencia, pero la confianza en la información proporcionada por dicha técnica depende de que la señal sea estacionaria y que sus componentes en frecuencia no tengan variaciones que dependan del tiempo. Sin embargo, en las fluctuaciones del periodo cardíaco se presentan oscilaciones que no presentan estas características, por lo que también resulta conveniente explorar y considerar otras técnicas que puedan manejar la no estacionalidad de los datos.

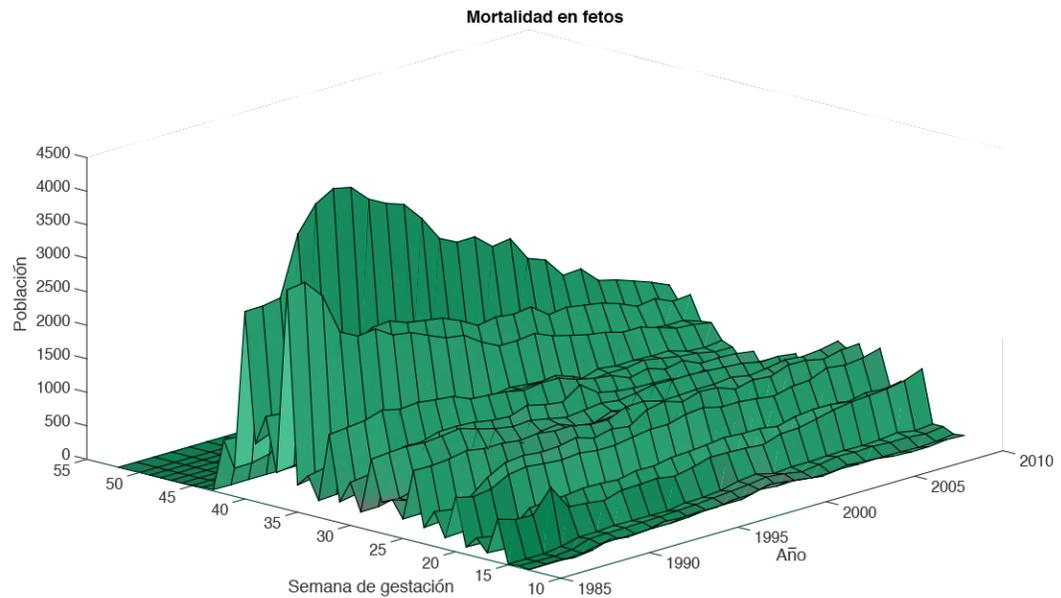


Figura 1.1 Mortalidad en fetos a lo largo de la edad gestacional (semanas 12-52). INEGI 1985-2013

Antecedentes

Una vez que se ha planteado el efecto de los movimientos respiratorios sobre la variabilidad del intervalo RR como nuestro problema de estudio, y además se ha establecido su importancia clínica, se procederá a revisar los trabajos previos en este tema. Se presentarán algunos de los trabajos en los que se investigan los distintos factores que tienen efecto sobre la variación del intervalo RR fetales, haciendo especial énfasis en la respiración. Se encuentran ordenados por orden cronológico. Es importante hacer notar que hay estudios que han sido únicamente realizados sobre animales debido al carácter invasivo de las técnicas empleadas.

En un primer trabajo, Wheeler y colaboradores en 1980 [18] consideraron los efectos de los movimientos respiratorios y corporales fetales sobre la frecuencia cardiaca. El estudio fue realizado en 21 fetos humanos en condiciones normales desde la semana 36 a la semana 41 de gestación.

El parámetro utilizado para realizar la comparación entre presencia y ausencia de movimientos fue la desviación estándar del intervalo RR (expresada en ms). Para la influencia de los movimientos corporales se reporta una desviación estándar de 17.1 ± 5.5 ms durante periodos de actividad, mientras que presenta 8.8 ± 3.9 ms en periodos de reposo ($p < 0.001$). En el caso de la influencia de los movimientos respiratorios, se reporta una desviación estándar de 16.9 ± 5.2 ms durante la respiración y 9.9 ± 3.7 ms durante la apnea ($p < 0.001$) [18]. Este trabajo pone en relevancia el efecto

directo de los MRF sobre las variaciones del intervalo RR.

Continuando con los efectos de los MRF, otro aporte es el realizado por Divon y colaboradores (1985), quienes exploraron la relación entre la variación del intervalo RR y los movimientos respiratorios en fetos humanos a término en trabajo de parto y con membranas rotas. Estos autores aplicaron un análisis de Fourier a las fluctuaciones del periodo cardiaco en ausencia y presencia de MRF; y observaron la presencia de un componente distinto en la banda de 0.7 a 0.95 Hz durante los episodios de MRF. Dicho rango de frecuencias tenía la misma distribución que la frecuencia respiratoria, indicando así la manifestación de la ASR en fetos a término [10].

En un estudio subsecuente, y con relación al estudio anterior, Divon y colaboradores realizaron una cuantificación de la frecuencia cardiaca y la variación latido a latido en 16 fetos a término. Los resultados obtenidos indicaron un sutil pero significativo decremento en la frecuencia cardiaca (de 142.7 ± 8.6 l.p.m. sin MRF hasta 140.4 ± 8.6 l.p.m. con MRF, $p < 0.05$) [19].

Además de los movimientos, otro factor a considerar en la respiración extrauterina es el volumen corriente. Aguirre y colaboradores (1990) [20] propusieron que las fluctuaciones en el volumen corriente están asociadas a las bajas frecuencias. Estos autores investigaron el efecto de la respiración sobre los intervalos RR en un rango de frecuencias de 0.02 Hz - 0.12 Hz en adultos humanos sanos.

Partieron de la hipótesis de que las oscilaciones en el intervalo RR están acopladas a la actividad respiratoria en dos frecuencias: a la frecuencia de respiración por la ASR y la otra a una baja frecuencia determinada por las fluctuaciones periódicas en el volumen corriente. Las oscilaciones de baja frecuencia en la respiración fueron inducidas durante el sueño administrando un bolo de CO_2 en la inspiración. El estudio concluye que el volumen corriente sí puede influir sobre las oscilaciones del intervalo RR a frecuencias por debajo de las relacionadas con la ASR [20]. Este trabajo empieza a remarcar la importancia del estudio de las bajas frecuencias.

Otros trabajos de investigación han centrado su atención sobre otros estímulos que puedan afectar la variación de los intervalos RR. Tal es el caso de Davidson y colaboradores (1992) [21] que han relacionado los cambios en las fluctuaciones del intervalo RR con la actividad electrocortical fetal. Los autores realizaron un estudio sobre ovejas en el que identificaron tres estados fisiológicos: actividad electrocortical de bajo voltaje con respiración, actividad electrocortical de bajo voltaje sin respiración y actividad electrocortical de alto voltaje sin respiración [21]. Se hizo esta diferenciación ya que se han demostrado diferencias en las fluctuaciones periodo cardiaco debidas al estado electrocortical, con un incremento en la frecuencia cardiaca durante

estados de actividad electrocortical de mayor amplitud [22].

Retomando el factor de la respiración, se realizaron estudios importantes sobre fetos de cordero (Metsälä et al., 1993) [6] con el objetivo de medir la relación entre la variabilidad de los intervalos RR y la presencia o ausencia de los movimientos respiratorios fetales. Así, se obtuvieron registros de ECG y respirograma sobre los fetos de seis ovejas en el último tercio de gestación. Fueron tomados los espectros de potencia en presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales [6]. Durante los movimientos respiratorios fetales, la variación de la frecuencia cardiaca en la banda mayor a 0.07 Hz se incrementó. En componentes mayores a 0.35 Hz, la variabilidad durante los movimientos respiratorios fue dos o tres veces mayor que la variabilidad en ausencia de los movimientos. El porcentaje de distribución de la variabilidad a distintas bandas de frecuencia fue muy poco afectada por los movimientos. Durante los movimientos, las variaciones en los intervalos RR fue significativamente más grande ($p < 0.05$) únicamente en la banda de alta frecuencia [6].

Los autores concluyen que en los fetos estudiados existe un efecto de modulación espectral causado por la arritmia sinusal respiratoria, pero con un componente de amplitud reducida en el análisis de la potencia espectral, lo que puede deberse a la irregularidad de la frecuencia en los movimientos respiratorios, o a la inmadurez del sistema nervioso parasimpático [6].

En el mismo año, Karin y colaboradores (1993) [3] encontraron que los fetos jóvenes (23.5 ± 1 semanas de gestación) presentan un nivel más alto de potencia espectral (0.2-1.0 Hz) comparado con los fetos maduros (39.75 ± 1.5 semanas de gestación), probablemente debido a una actividad neural menos organizada. El objetivo de esta investigación fue identificar un parámetro asociado con el desarrollo del sistema nervioso autónomo fetal a lo largo del embarazo. El resultado principal del trabajo presentado es que fetos jóvenes y fetos maduros presentan una diferencia significativa ($p < 0.00006$) en el espectro de potencia de las fluctuaciones del periodo cardiaco [3].

Extendiendo los alcances del espectro de potencia en las señales fetales, Van Leeuwen y colaboradores (2003) [23] se enfocaron a estudiar los cambios generados en el espectro de potencia fetal debido a la edad gestacional en humanos (desde la semana 16 hasta la semana 42 de gestación). Encontraron que la densidad espectral entre 0.003 a 0.1 Hz se incrementa con la edad gestacional con cambios pronunciados, pero este cambio disminuye a partir de la semana 32. Las altas y las bajas frecuencias presentan un desarrollo similar, con un incremento más rápido en las altas frecuencias [23]. Esto se muestra en la Figura 3.1.

Hasta este punto, los trabajos realizados sobre la potencia espectral

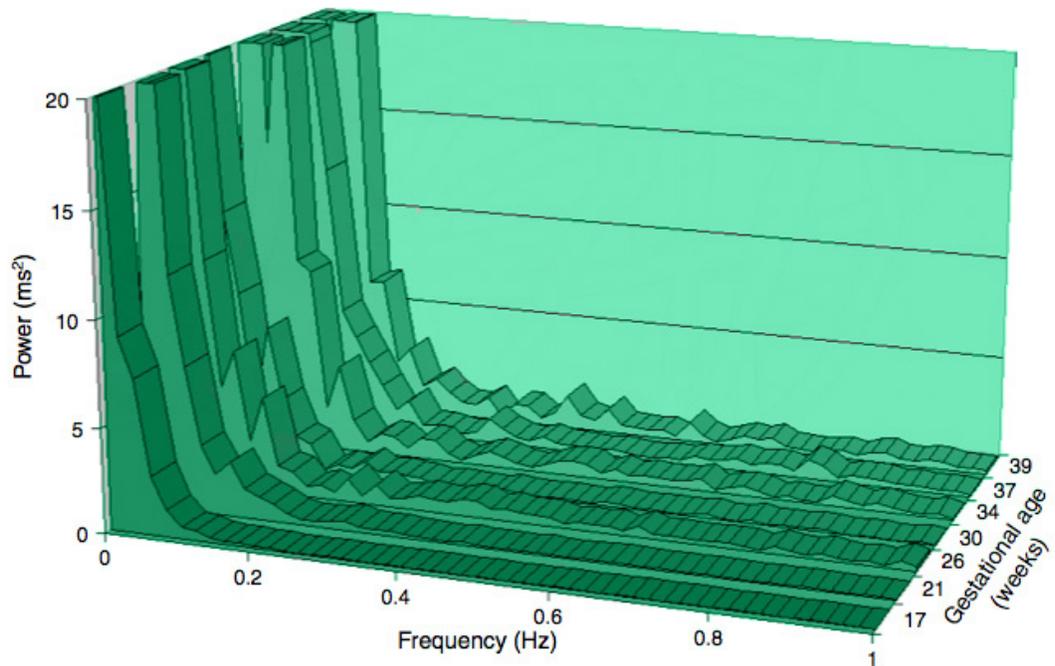


Figura 3.1 Espectro de frecuencia de un feto a las semanas 17, 21, 26, 30, 34, 37 y 39 demostrando el incremento de la potencia con la edad gestacional (tomado de Van Leeuwen et al., 2003).

utilizaron como principal herramienta métodos basados en el análisis de Fourier. Sin embargo, David y colaboradores (2007) [2], tomando en cuenta las características no estacionarias de las fluctuaciones, aplicaron un análisis tiempo-frecuencia (Transformada Wavelet Continua).

Los autores dividieron la población en tres grupos de edad (23 ± 2 semanas, 32 ± 1 semanas, 39 ± 1 semanas) y evaluaron las diferencias entre los espectros. En la banda de muy baja frecuencia la diferencia fue significativa ($p = 0.007$). El valor de esta banda en el primer grupo fue significativamente menor. En la banda de baja frecuencia la diferencia también fue significativa ($p < 0.001$). La varianza del primer grupo con respecto a los otros dos fue menor. En la banda de la alta frecuencia la potencia se incrementó con la edad gestacional ($p < 0.001$). El estudio propone que la forma correcta de estudiar los picos respiratorios (aunque no pudieron llevarla a cabo) es separar los eventos de movimientos respiratorios fetales y apneas para investigar el tono vagal [2].

Enfocándonos en el espectro de potencia (particularmente en la banda de baja frecuencia), Gustafson y colaboradores (2011) [24] realizaron estudios de magnetocardiografía a fetos con una edad gestacional de 36-38 semanas de gestación. Se realizó un análisis de componentes independientes (ICA) sobre

una señal obtenida del magnetograma que fue atribuida a los movimientos difragnmáticos durante episodios de respiración. La señal biomagnética se genera por la ativación del diafragma fetal (se ha denominado dMMG) y se utilizó como un marcador para comparar las bandas espectrales durante episodios de respiración y apneas. Además se consideraron medidas como el intervalo RR medio, SDNN, RMSSD,MSD. Los autores encontraron que no hay un cambio significativo sobre las bandas de muy baja y baja frecuencia ($p = 0.81$), ante la presencia de movimientos respiratorios [24]. Las bandas consideradas por este trabajo son las reportadas por David y colaboradores [2].

3. 1 Planteamiento del problema

En síntesis, el trabajo de Aguirre y colaboradores [20], aunque en adultos, concluye que sí hay efectos sobre la banda de baja frecuencia de la VFC debido a la oscilación mecánica producida por la respiración, mientras que Gustafson y colaboradores [24] concluyen que en fetos humanos no hay diferencia significativa en la banda de baja frecuencia por la presencia o ausencia de los movimientos respiratorios.

Llama la atención que en la mayor parte de los estudios previos, a pesar de que se han aplicado distintas herramientas de análisis, incluyendo la Descomposición de Modo Empírico para evaluar la banda de alta frecuencia en distintos estados de la actividad fetal [7][25], la banda de baja frecuencia no ha sido evaluada aún de forma extensa. La mayor parte de los trabajos realizados sobre los componentes autonómicos centran su atención sobre la banda de alta frecuencia, al estar asociada a la arritmia sinusal respiratoria. Mientras que los cambios encontrados en la baja frecuencia son atribuidos a factores como la edad gestacional, efectos mecánicos de la respiración y el volumen corriente [20][24][26].

De esta revisión surgen cuestionamientos sobre los efectos de los MRF sobre la potencia espectral de la banda de baja frecuencia, específicamente refiriéndonos a su amplitud instantánea media y su frecuencia instantánea media, ya que la mayor parte de los trabajos solo hacen referencia a los cambios en la potencia del componente de alta frecuencia.

Para abordar esta pregunta de investigación, se presenta una hipótesis y objetivos de trabajo de esta investigación en el siguiente capítulo; particularmente porque dado que las influencias parasimpáticas también se manifiestan en la banda de baja frecuencia , al presentarse una interacción cardio-respiratoria fetal, ésta es de esperarse que influya en el comportamiento o cambios de dicha banda.

Hipótesis y Objetivo

4.1 Hipótesis

Dado que no se han explorado los efectos de los MRF sobre la potencia espectral de la banda de baja frecuencia de manera profunda, entonces se propone analizar dicha banda por medio de su amplitud instantánea media y su frecuencia instantánea media

Se identificarán cambios significativos (en amplitud y frecuencia) en el componente de baja frecuencia de la variabilidad del intervalo RR, así como en el intervalo RR medio, debidos a la presencia de los movimientos respiratorios fetales.

4.2 Objetivo

Determinar el efecto de la presencia y ausencia de los movimientos respiratorios fetales sobre los componentes fetales de alta y baja frecuencia de la variabilidad del intervalo RR, por medio de la Transformada Hilbert-Huang, y determinar la influencia de la edad gestacional sobre dicho efecto.

Objetivos particulares

- Evaluar el efecto de la presencia o ausencia de los movimientos respiratorios fetales sobre la amplitud media y la frecuencia instantánea media de los componentes de baja y alta frecuencia de las series de los intervalos RR.
- Evaluar el efecto de la presencia o ausencia de los movimientos respiratorios fetales sobre el intervalo RR medio.
- Evaluar la influencia de la edad gestacional en los efectos de los MRF sobre los componentes autonómicos de baja y alta frecuencia.
- Analizar la viabilidad de la Transformada Hilbert-Huang para identificar componentes oscilatorios de la variabilidad de los intervalos RR.

Materiales y Métodos

5.1 Material de estudio

Partiendo de un estudio previo [27], se tuvo disponible una serie de registros (86 en total) de electrocardiografía abdominal realizados a 38 mujeres embarazadas. Los registros fueron realizados en el segundo y tercer trimestre e incluyeron la identificación de movimientos respiratorios fetales (que fueron verificados visualmente por medio de ultrasonido en posición semi Fowler).

Se utilizaron seis criterios de inclusión/exclusión para procurar haber tenido un buen estado de salud de los fetos al momento de los registros. Estos criterios fueron la edad de la madre, la edad gestacional, el perfil biofísico, la semana de nacimiento, el Apgar y el peso al nacer. Los criterios se describen a continuación.

- Edad de la madre. Se consideró un rango de 18 a 35 años.
- Edad gestacional. Es uno de los factores que más influyen en la variabilidad de los intervalos RR [27]. Se consideraron fetos con 22 semanas hasta 40 semanas de gestación.
- Perfil biofísico. El perfil biofísico integró múltiples actividades

fetales en el análisis: los MRF, los movimientos corporales, el tono fetal (postura que adopta y movimiento de extensión y retorno rápido a la flexión de extremidades y columna) y el volumen de líquido amniótico [27].

- Semana de nacimiento. Para garantizar que el desarrollo del feto haya llegado a término apropiado.
- Apgar. Se realizó una valoración de la actitud, la piel, la gesticulación, la actividad cardíaca y la respiración del recién nacido al minuto y a los cinco minutos posteriores al nacimiento. Se consideró como saludables valores mayores o iguales a 7 [27].
- Peso al nacer. Se consideró como un indicador del desarrollo fetal. Para el criterio de inclusión/exclusión se tomaron los casos mayores a 2.5 kg y menor o igual a 4 kg.

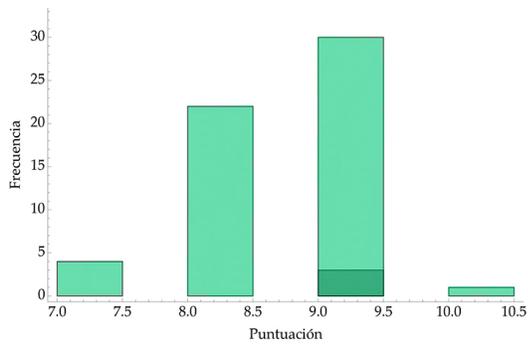
De acuerdo a cada criterio, el conjunto de registros mencionados presentaba las distribuciones de casos mostradas en la Figura 5.1. Así, se descartaron los casos en los que no se cumplía con los rangos especificados para cada criterio, además de un caso que reportó tabaquismo durante el embarazo. Se consideraron para el estudio 70 registros correspondientes a 28 mujeres. Las características del conjunto de registros se muestra a continuación.

Criterio	Rango	Valores
Edad de la madre	18-35 años	24.14 ± 5.53 años
Edad gestacional	22-40 semanas	33.92 ± 4.6 semanas
Perfil biofísico	8-12	9.6 ± 1.1
Semana de nacimiento	37 - 41 semanas	39.21 ± 1.05 semanas
Apgar (1 y 5 min)	7-10	8.04 ± 0.58 y 9 ± 0.0
Peso al nacer	2.7 - 3.9 kg	3.31 ± 0.37 kg

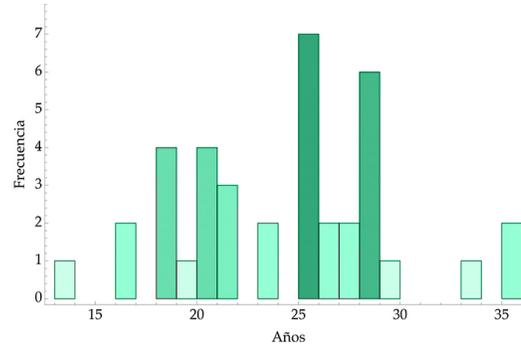
Tabla 5.1. Descripción de la población para cada criterio (n=70).

Es importante que mencionar que, aunque la población cumplía con todos los criterios de inclusión, fueron descartados 34 registros adicionales por no tener asociados movimientos respiratorios fetales o por presentar intermitencias en la señales, quedando una muestra final para el estudio de tamaño n = 36.

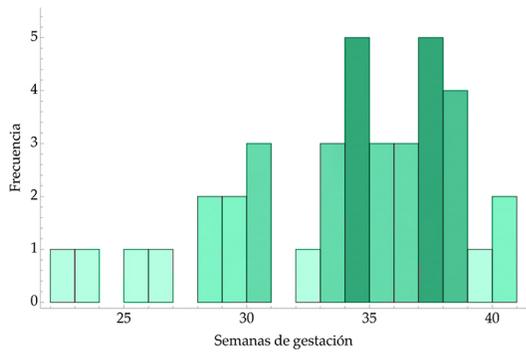
Cada registro tuvo una duración de 5 minutos, del que se derivó la



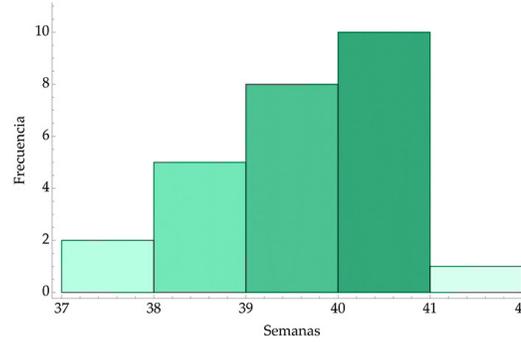
(a) Apgar a 1 y 5 min



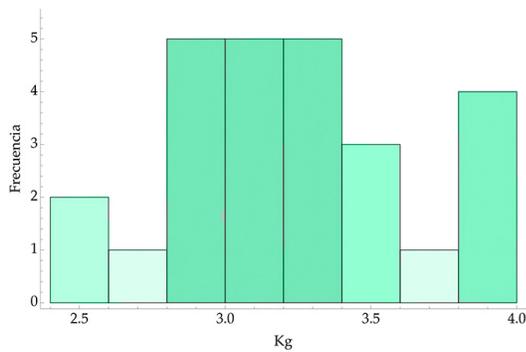
(b) Edad de la madre



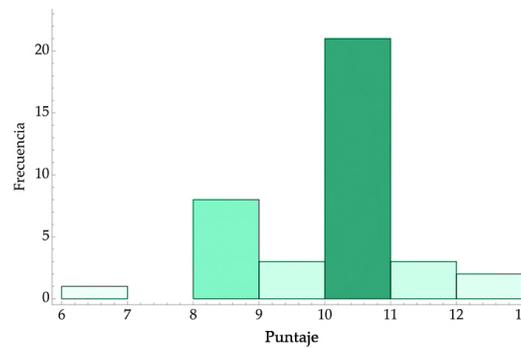
(c) Edad gestacional



(d) Semana de nacimiento



(e) Peso al nacer



(f) Perfil biofísico

Figura 5.1 Distribuciones de la población total para cada criterio de inclusión/exclusión.

serie de intervalos RR correspondiente. La adquisición de los registros fue realizada a 1 kHz. A cada registro se le asociaron marcadores (verificados por ultrasonido) para la presencia de los movimientos respiratorios fetales y los movimientos corporales. El marcador original se procesó para que tomara el valor de 1 cuando hay presencia de movimientos (considerando inspiración y espiración) y se mantiene en 0 cuando no los hay. La visualización de los movimientos fetales se realizó por imagen de ultrasonido modo B y por modo M, utilizando un equipo de ultrasonido Toshiba SSA 320A con un transductor de 3.5 MHz.

El transductor se colocó en la zona del abdomen materno en la que se observaran y delimitaran con mayor claridad el tórax y el abdomen fetal, buscando en la medida de lo posible que [27]:

1. Las imágenes modo B correspondieran a un plano tomográfico sagital del feto, con el propósito de diferenciar más claramente a los MRF de otro tipo de movimiento.
2. Se obtuviera un buen contraste entre los límites de las estructuras fetales asociadas a los MRF (tórax, diafragma y/o abdomen).
3. La posición del cursor sobre la imagen modo B permitiera una visualización de los MRF en la imagen modo M a manera de oscilaciones debidas al desplazamiento del tórax o el abdomen.

5.2 Agrupación de datos

Uno de los factores a considerar es el impacto de la edad gestacional. La OMS ha dividido las distintas edades gestacionales en las que se puede presentar un parto [17]:

- Extremadamente prematuro (<28 semanas)
- Muy prematuro (28-33 semanas)
- Prematuro tardío (34-36 semanas)
- A término (37-42 semanas)
- Posmaduro (>42 semanas)

Según datos del INEGI en cuanto a la mortalidad fetal [14], el 46.54% de los fallecimientos, registrado en un rango de 12-52 semanas de gestación,

se se presenta después de la semana 34. Por lo que se propuso dividir la muestra estudiada en dos grupos de edad:

- Menores o igual 34 semanas (n=13)
- Mayores a 34 semanas (n=23)

5.3 Procesamiento de los datos

Como se describió en los antecedentes, la mayor parte de los trabajos realizados sobre las bandas autónomas utilizaron la transformada discreta de Fourier. Los métodos tradicionales de análisis de datos (ver Tabla A.1 en Apéndice A) están basados en consideraciones sobre la linealidad y estacionalidad de los datos, lo que representa una dificultad cuando se registran eventos cuya frecuencia varíe en el tiempo [28], como puede ser caso de las oscilaciones presentes en el periodo cardiaco fetal.

La elección de la herramienta a utilizar se vuelve fundamental por las características no estacionarias de la señal. Por tal motivo, se analizaron las series del intervalo RR de la muestra estudiada con la transformada Hilbert-Huang ya que sus bases son adaptativas, por lo que puede producir representaciones a partir de procesos no lineales y no estacionarios [29]. Su descripción, ventajas y desventajas se describen en el Apéndice A.

Con la transformada Hilbert-Huang se descompone la señal en distintos componentes oscilatorios y a partir de ellos se calcula la frecuencia instantánea media y la amplitud instantánea media [30]. A su vez, la amplitud instantánea media está asociada a la potencia del componente oscilatorio. Este enfoque de descomposición nos permitió identificar y trabajar con las bandas de alta (0.40-1.70 Hz) y baja frecuencia (0.08-0.20 Hz) derivadas de la regulación autónoma de la variabilidad del intervalo RR, en correspondencia con las bandas descritas por David y colaboradores [2].

En este punto fue de suma importancia haber contado con los marcadores de movimientos respiratorios fetales, ya que nos permitieron dividir los registros en dos estados:

- Sin movimientos respiratorios fetales (SMRF).
- Con movimientos respiratorios fetales (CMRF).

Por cada componente oscilatorio se obtuvieron 6 parámetros por medio de la transformada Hilbert-Huang:

- Frecuencia instantánea media de registro completo.
- Frecuencia instantánea media de la sección del registro sin movimientos respiratorios fetales.
- Frecuencia instantánea media de la sección del registro con movimientos respiratorios fetales.
- Amplitud instantánea media de registro completo.
- Amplitud instantánea media de la sección del registro sin movimientos respiratorios fetales.
- Amplitud instantánea media de la sección del registro con movimientos respiratorios fetales.

5.4 Interfaz gráfica

Se desarrolló una interfaz gráfica en Matlab que permitiera la visualización y procesamiento de los registros del intervalo RR junto con los movimientos respiratorios fetales.

La interfaz gráfica facilitó abrir y visualizar los registros para después descomponer la señal de los intervalos RR en distintos componentes utilizando la descomposición de modo empírico y de estos componentes poder obtener la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media, utilizando la Transformada de Hilbert. La interfaz entregó los resultados numéricos de cada parámetro, así como una estimación del error (se reporta error medio y la suma del error cuadrático para la frecuencia instantánea). La interfaz gráfica se muestra en la Figura 5.2. La descripción de su funcionamiento se encuentra en el Apéndice B.

5.5 Análisis estadístico

Para poder caracterizar las bandas, se tomaron los histogramas, el promedio y la desviación estándar de la amplitud y frecuencia instantánea media de cada componente del registro completo de intervalos RR.

Una vez definido el componente que corresponde a la banda de alta y la baja frecuencia, se tomaron los parámetros de amplitud y frecuencia instantánea media tanto para el registro completo, sin movimientos respiratorios fetales y con movimientos respiratorios fetales de cada componente. Los registros se dividieron en dos grupos de edad y se analizaron los siguientes casos para cada grupo:

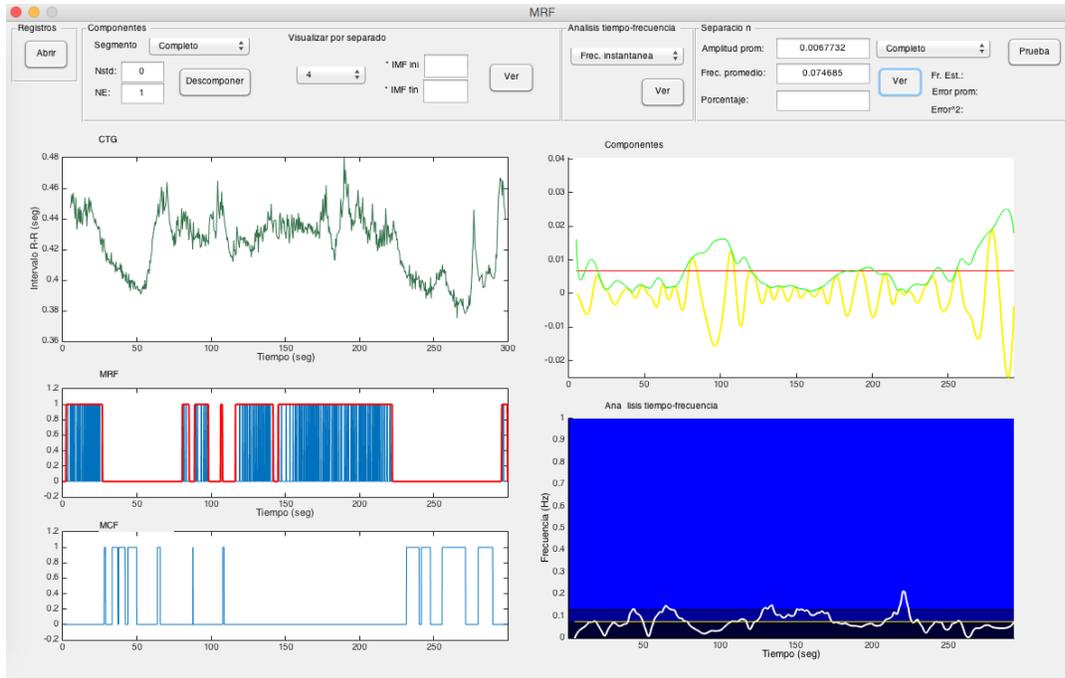


Figura 5.2 Interfaz gráfica que permitió el análisis simultáneo de la serie de tiempo de intervalos RR y la señal de los MRF.

- Contraste de normalidad de los parámetros de amplitud y frecuencia instantánea media de los componentes con la prueba de Shapiro Wilk. Se utilizó esta prueba por su potencia en muestras con $n < 30$.
- Diferencias en la amplitud instantánea media debidas a la presencia o ausencia de movimientos respiratorios; por medio de una prueba T-Student o una prueba de signos de Wilcoxon, en caso de no obtener una distribución normal de los datos.
- Diferencias en la frecuencia instantánea media debidas a la presencia o ausencia de movimientos respiratorios; por medio de una prueba T-Student o una prueba de signos de Wilcoxon, en caso de no obtener una distribución normal de los datos.
- Cambios en las distribuciones de probabilidad de los intervalos RR debidos a la presencia y ausencia de los MRF. Los cambios fueron contrastados por medio de un ajuste a un modelo gaussiano. También se utilizó la prueba de Fisher para verificar la diferencia de varianzas.
- Análisis de la relación entre las variables (regresión lineal multivariada). Dentro de las variables se consideran los cambios

en la banda de alta frecuencia, los cambios en la banda de baja frecuencia, la edad gestacional y el cambio en el intervalo RR ante la presencia de los MRF como variable dependiente.

Las diferencias significativas se consideraron para $p < 0.05$. La descripción de las técnicas empleadas se presenta en el Apéndice C. El proceso general del procesamiento y análisis se sintetiza en el diagrama de la Figura 5.3.

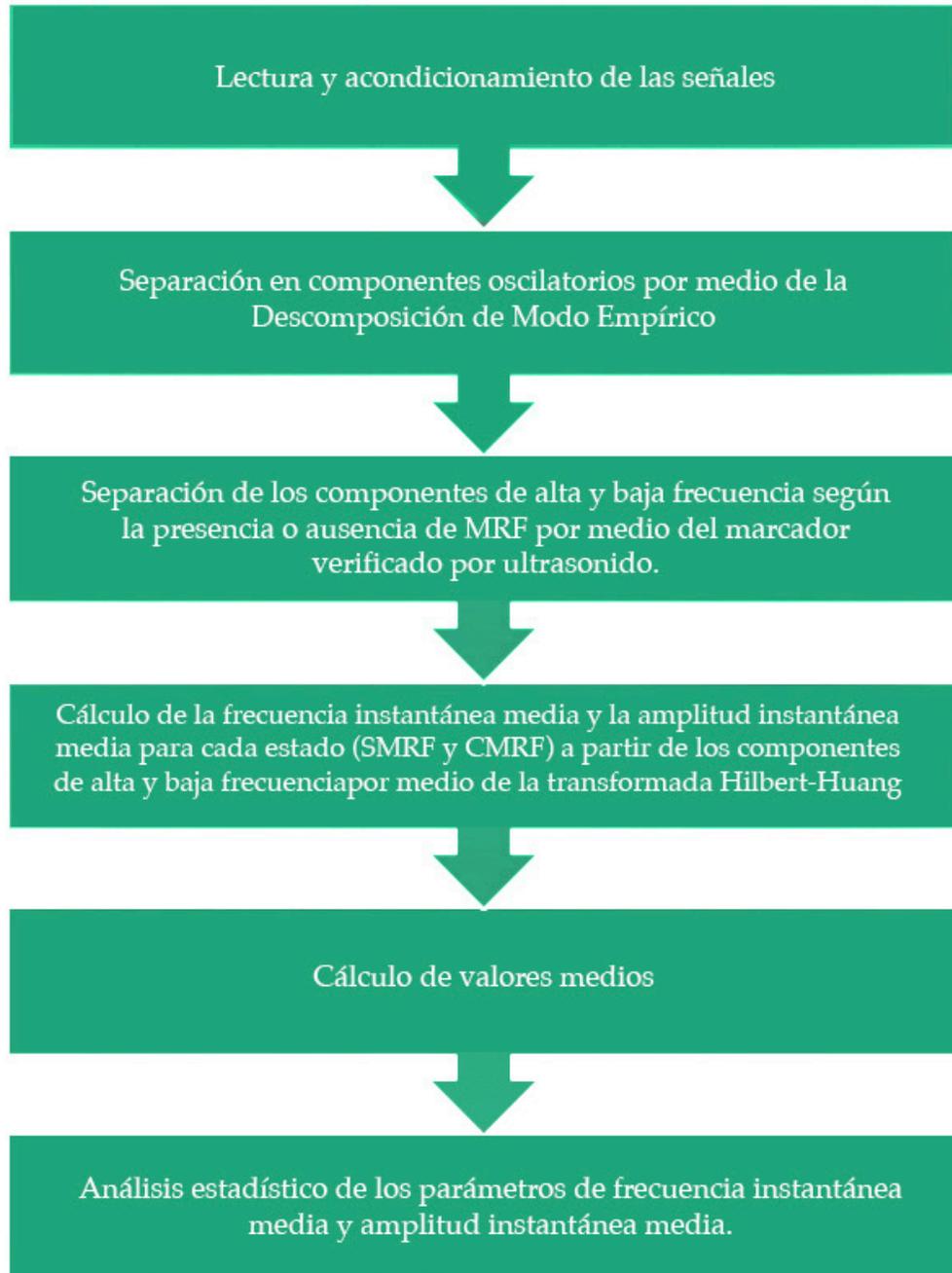


Figura 5.3 Diagrama de flujo del procesamiento de los datos

Resultados

6.1 Descripción estadística de los componentes

Antes de entrar en materia de los resultados del procesamiento y análisis, es conveniente ilustrar una señal de intervalos RR. En la Figura 6.1.a y 6.1.b se muestra uno de los registros junto con los siete componentes que resultan de aplicar la descomposición de modo empírico. Se obtuvieron siete componentes oscilatorios considerando una potencia significativa y el menor error numérico posible. Como se puede apreciar en la figura, el primer componente es el de mayor frecuencia y ésta se hace menor conforme se avanza hasta el componente siete, que es el de menor frecuencia.

En este punto, es importante caracterizar el comportamiento de la amplitud y la frecuencia en los componentes; especialmente la frecuencia, pues eso nos permitió definir los componentes de interés autonómico. Se calculó el promedio y la desviación estándar para conocer la variación de cada componente en amplitud y frecuencia instantánea de los 36 registros analizados. Los datos para registro completo se muestran en la Tabla 6.1.

Para el caso de la amplitud, se pueden apreciar valores más altos en los componentes de más baja frecuencia, pero su dispersión también es considerablemente mayor en comparación con los componentes de alta frecuencia. Los primeros cuatro componentes presentan una amplitud menor,

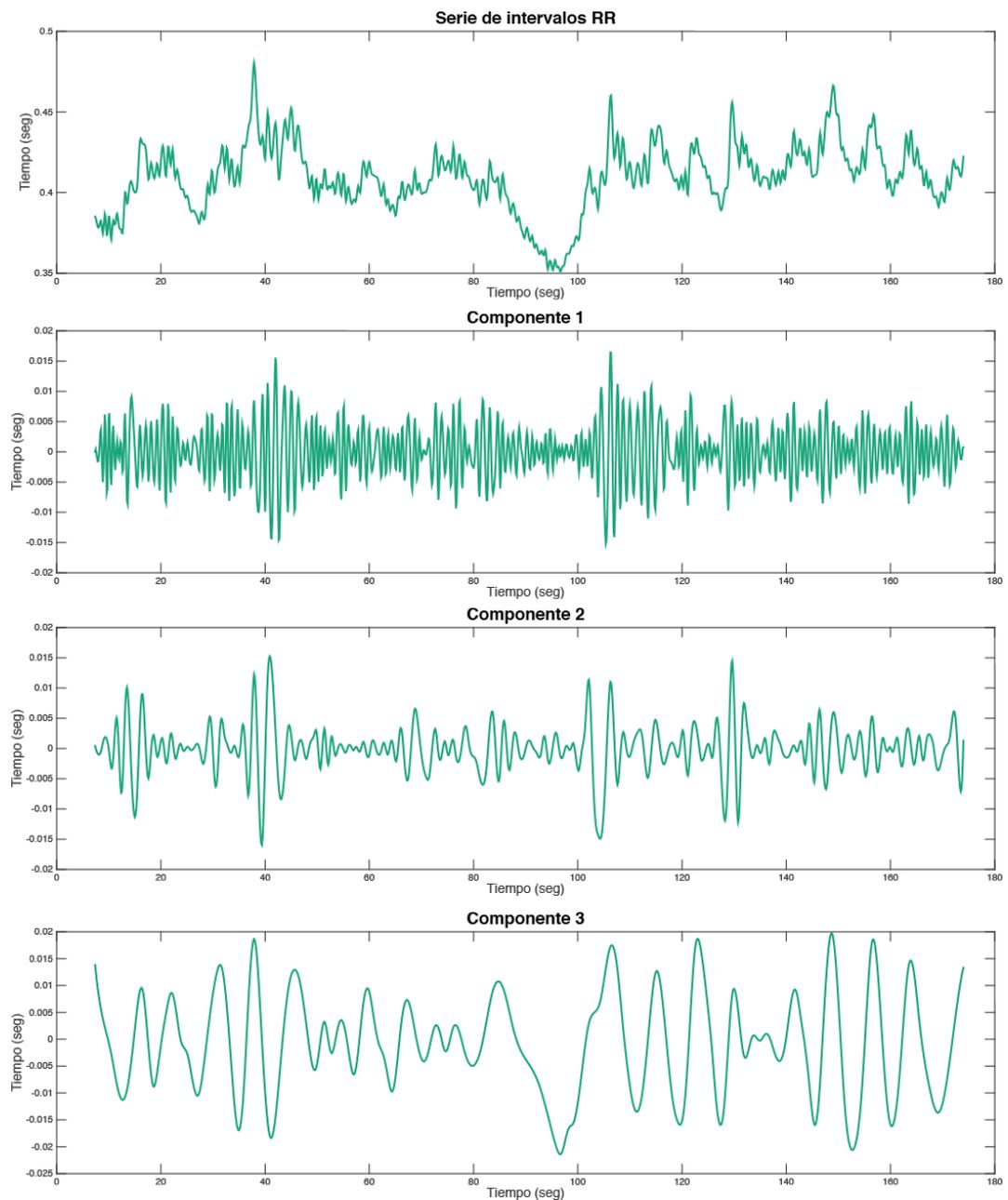


Figura 6.1.a. En la parte superior se muestra la gráfica de la serie de los intervalos RR para un segmento de 180 segundos. El registro corresponde a un caso con 35 semanas de gestación, PBF = 9, Apgar= 8 y 9, Peso= 3.38 kg, la edad de la madre era de 20 años y el nacimiento fue a las 39 semanas. En las gráficas subsiguientes se muestran los componentes (1-3) obtenidos de la Descomposición de Modo Empírico (continúa página siguiente).

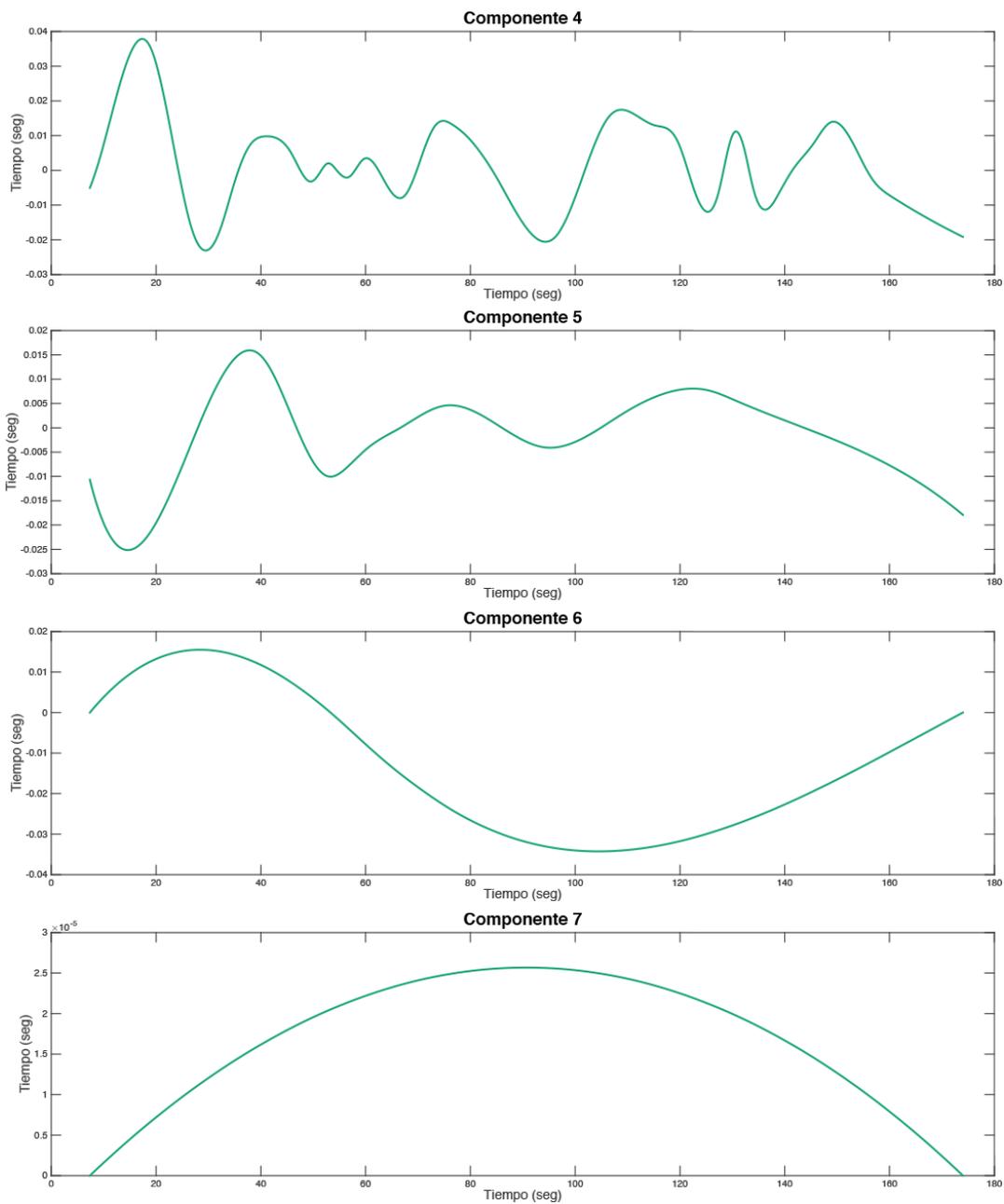


Figura 6.1.b. (continuación) Componentes (4-7) obtenidos de la Descomposición de Modo Empírico de ser aplicada a la serie de tiempo de la página anterior

pero también una menor dispersión de los datos.

Componente	Amplitud (ms)	Frecuencia (Hz)
1	3.60±1.30	0.838±0.053
2	2.79±1.39	0.430±0.086
3	4.87±2.67	0.187±0.051
4	8.10±5.84	0.080±0.012
5	11.84±10.74	0.0592±0.136
6	12.72±7.39	0.020±0.027
7	10.42±8.39	0.007±0.003

Tabla 6.1. Rangos de amplitud y frecuencia en los que se encuentra cada componente. Se reporta promedio y desviación estándar.

Para verificar que no existirá traslape entre las frecuencias de cada componente de todos los casos, se construyó una gráfica de cajas (Figura 6.2). No se encontró traslape entre los intervalos de confianza, lo que nos permitió identificar la correspondencia entre componentes y bandas de frecuencia.

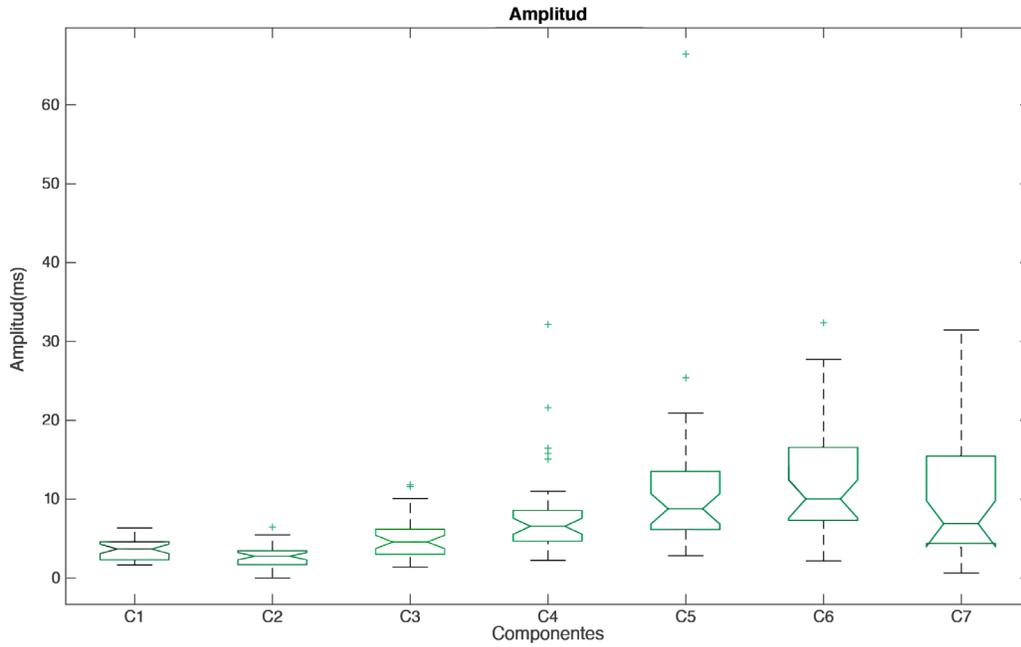
De los datos estadísticos obtenidos y la gráfica de cajas de los 36 registros estudiados, se categorizaron los componentes según la banda de frecuencia a la que pertenecen (Tabla 6.2). Se tomó como referencia las bandas autonómicas descritas por David y colaboradores [2].

Banda	Componente oscilatorio
Alta Frecuencia (0.4 - 1.7 Hz)	1
Frecuencia Media (0.2 - 0.4 Hz)	2 y 3
Baja Frecuencia (0.08 - 0.2 Hz)	4
Muy Baja Frecuencia (< 0.08 Hz)	5, 6 y 7

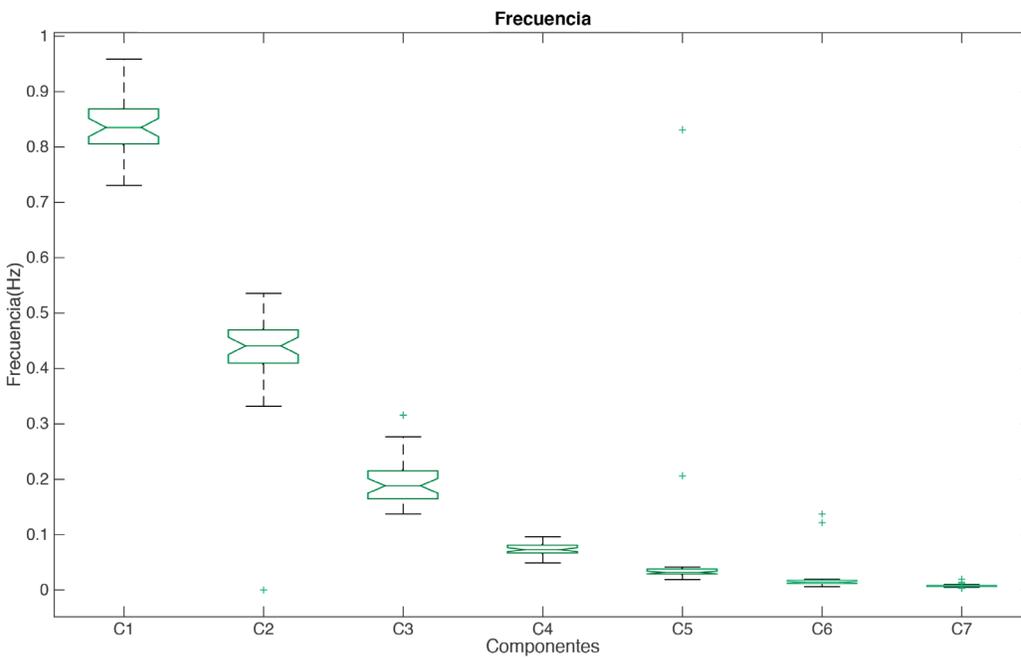
Tabla 6.2. Correspondencia de las bandas espectrales con los componentes oscilatorios. Se utilizaron los componentes 1 y 4 por estar asociados a la alta y baja frecuencia respectivamente, de acuerdo con David y colaboradores [2].

6.2 Resultados principales

Como se mencionó en la metodología, la población de 36 casos fue dividida



(a)



(b)

Figura 6.2. Gráfica de cajas de la (a) amplitud y la (b) frecuencia. Se puede observar que no hay traslape entre los intervalos de confianza de la frecuencia y que las amplitudes más pequeñas estuvieron por arriba de la resolución (1 ms).

por grupos de edad. Para ambos grupos se describen cuatro resultados principales:

- Ocurrencia de los movimientos respiratorios fetales (MRF) dependiendo de la edad gestacional (Sección 6.3)
- Diferencias en amplitud instantánea y frecuencia instantánea entre los estados de ausencia y presencia de movimientos respiratorios fetales. (Sección 6.4)
- Cambios en la distribución de probabilidad entre los estados de ausencia presencia de movimientos respiratorios fetales. (Sección 6.5)
- Efecto de los movimientos respiratorios fetales sobre la frecuencia cardiaca. (Sección 6.6)
- Conteo de casos y relación entre variables (Sección 6.7).

6.3 Ocurrencia de los MRF dependiendo de la edad gestacional

Con la finalidad de evaluar el grado de ocurrencia de los movimientos respiratorios fetales, se graficó el porcentaje de MRF contra la edad gestacional, para después aplicar un análisis de regresión lineal.

En el caso del grupo menor o igual a 34 semanas se obtuvo que su dinámica de ocurrencia de MRF se puede asociar significativamente a la edad gestacional ($r=0.76$, $p<0.05$). El ajuste realizado se puede observar en la Figura 6.3. Mientras que para el grupo mayor a 34 semanas no se encontró una asociación significativa con la edad gestacional ($r=0.12$). Para ambos resultados se hizo prueba de significancia para el coeficiente de correlación.

De este resultado se desprende que ambas poblaciones tienen dinámicas distintas en cuanto a la ocurrencia de movimientos respiratorios fetales y que en etapas tempranas (Figura 6.3) los movimientos respiratorios se incrementan con la edad, mientras que en las etapas maduras los movimientos respiratorios se mantienen constantes (Figura 6.4).

Por la diferencia en la dinámica de ambos grupos, fue pertinente preguntarse, tal como se planteó en el capítulo 3, si este cambio podría reflejar otro tipo de efectos de los MRF (además del entrenamiento mecánico)

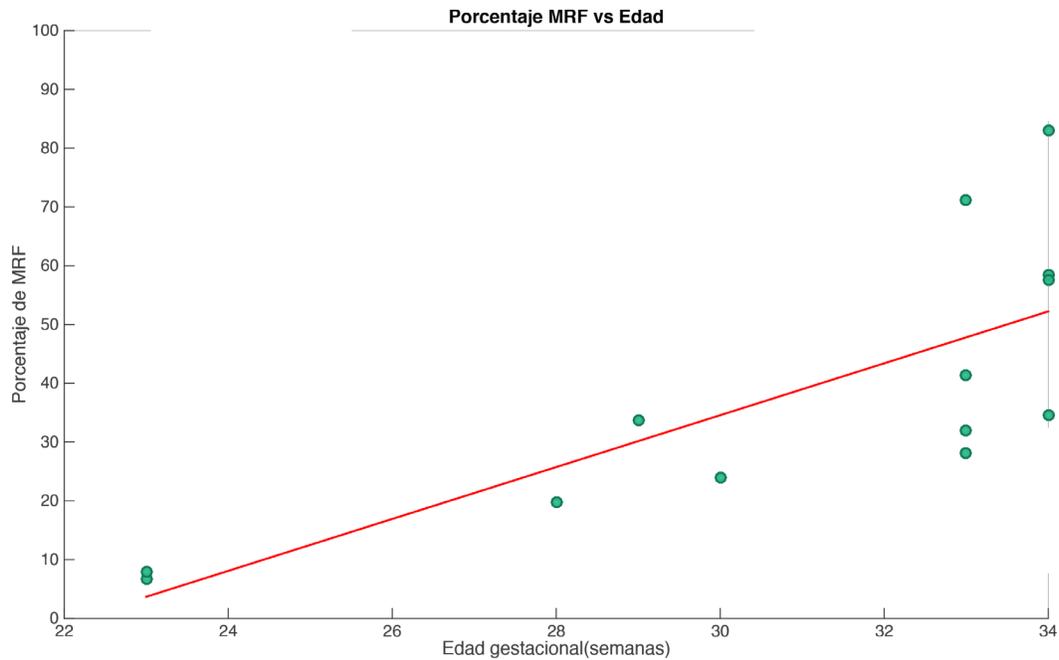


Figura 6.3. El grupo menor o igual a 34 semanas presenta un crecimiento sostenido a lo largo de la semana 23 hasta la 34. Su comportamiento tiende al modelo lineal ($r=0.76$, $p<0.05$).

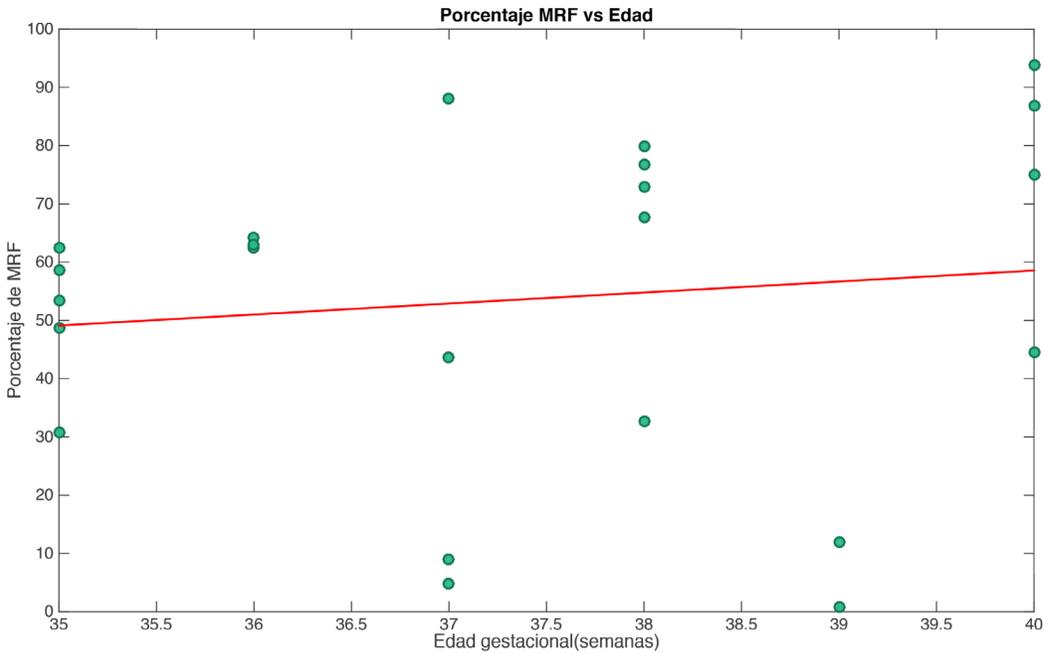


Figura 6.4. El grupo mayor a 34 semanas no se ajusta a un modelo lineal ($r=0.12$) y podemos apreciar que la mayor parte de los datos (82%) rebasa el 30% de MRF. La incidencia no desciende con la edad gestacional.

en el desarrollo fetal. Por lo que proseguimos con la evaluación de los MRF sobre las bandas autonómicas de alta y baja frecuencia la variación de los intervalos RR.

6.4 Diferencias entre los estados de ausencia y presencia de los MRF

Como ya se mencionó, el análisis se realizó sobre los componentes 1 y 4, por estar asociados a la alta y baja frecuencia respectivamente. Para evaluar si los cambios que se presentan de un estado a otro (SMRF vs CMRF) eran significativos, se utilizaron pruebas estadísticas pareadas que trabajan con las diferencias de amplitud y frecuencia entre ambos estados. La Tabla 6.3 muestra los rangos obtenidos en los parámetros de medición y el resultado de las pruebas pareadas. En ambos grupos de edad, el valor promedio de la amplitud aumentó en el componente 1 y disminuyó en el componente 4, pero las diferencias solo fueron significativas en el grupo >34 semanas.

	Grupo	Componente 1			Componente 4		
		SMRF	CMRF	p	SMRF	CMRF	p
Amplitud (ms)	≤ 34 sem	2.9±1.2	3.3± 1.6	0.0942	5.8±2.4	6.7±5.1	0.2163
	>34 sem	3.4±1.0	4.4±1.6	0.0004	9.6±5.3	7.4±4.6	0.0007
Frecuencia (Hz)	≤ 34 sem	0.881± 0.057	0.873± 0.060	0.5758	0.080± 0.017	0.077±0.012	0.9999
	>34 sem	0.831±0.055	0.810±0.044	0.0604	0.079±0.015	0.078±0.013	0.2477

Tabla 6.3. Rango de datos en los que se encuentran las distintas subpoblaciones.

Estas mismas pruebas se realizaron para los componentes 3 y 4 (frecuencia intermedia) y no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$).

Para evaluar la dirección del cambio en la amplitud y para visualizar lo mostrado en la Tabla 6.3, se realizaron gráficas de cajas entre ambos estados para los componentes 1 y 4 del grupo mayor a 34 semanas, que es donde se obtuvieron las diferencias significativas (Figura 6.5).

6.5 Cambios en la distribución de probabilidad

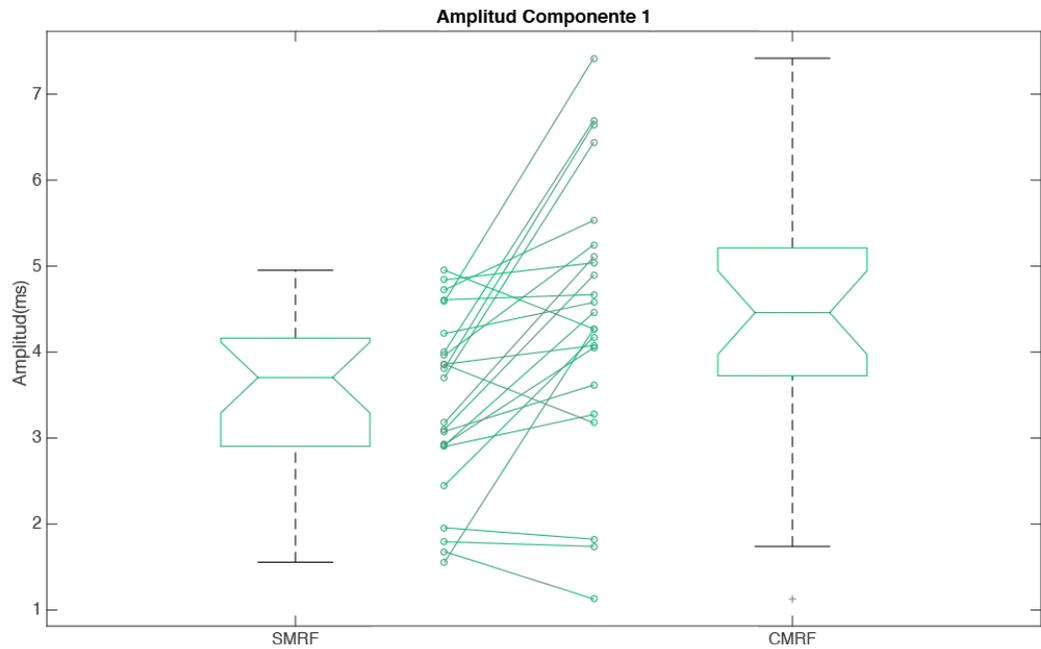
Para poder describir de manera general los cambios sufridos en la variación de los intervalos RR debidos a la presencia de movimientos respiratorios fetales, se procedió a separar directamente la señal en los estados de ausencia y presencia de MRF (SMRF para el estado sin movimientos respiratorios y CMRF para el estado con movimientos respiratorios) para después tomar el histograma de los intervalos RR en cada condición. Visualmente, en la mayor parte de los registros en el estado CMRF, el histograma se asemejaba más a una distribución normal en comparación al estado SMRF.

En una primera instancia se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para contrastar normalidad, pero en ninguno de los casos resultaron ser distribuciones normales. Sin embargo, con el objetivo de medir este presunto cambio de distribución por la presencia de los MRF, se aplicó a los dos estados un ajuste de la función de distribución normal. La Figura 6.6 muestra un ejemplo. El proceso se aplicó a los dos grupos de edad.

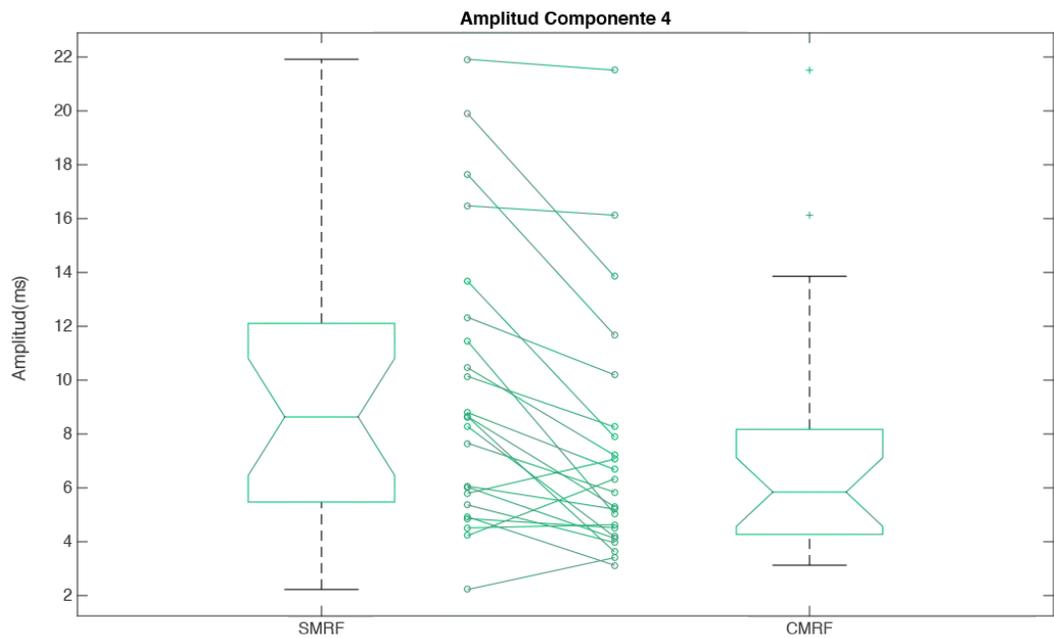
Se tomó el cuadrado de las diferencias entre el modelo y los datos para medir si el cambio de estado (SMRF vs CMRF) hacía tender la distribución a la normalidad. En el caso del grupo menor o igual a 34 semanas no hubo cambio significativo en el error estimado con respecto a un ajuste con un modelo normal ($P=0.1272$), pero en el grupo mayor a las 34 semanas el error encontrado entre los datos y el modelo normal es significativamente menor en el estado CMRF ($P=0.0081$). Estos resultados indican que en el grupo de mayor edad la distribución de los intervalos RR tiende a normalizarse por la presencia de movimientos respiratorios (Figura 6.7).

Estos resultados sugieren que los MRF, para la población de mayor edad gestacional, regularizan la duración de los intervalos RR. Para verificar esta acotación de los rangos del intervalo RR, se tomó la varianza en los distintos estados. En el grupo menor o igual a 34 semanas el cambio de varianza con respecto a los movimientos respiratorios no es significativo ($p=0.4143$). Pero en el grupo mayor a 34 semanas la varianza se reduce considerablemente ($p=0.0001$) ante la presencia de los MRF. Las gráficas de cajas correspondientes se muestran en la Figura 6.8.

Se realizó una prueba de Fisher entre los estados SMRF y CMR para verificar la diferencia entre las varianzas. En los dos grupos de edad se obtuvieron diferencias significativas ($p<0.001$). Estos resultados sugieren que los MRF sí están acotando el rango de valores que pueden tomar los intervalos RR.



(a)



(b)

Figura 6.5 (a) En el componente 1 se puede apreciar un aumento en la amplitud cuando se presentan los MRF. La mayor parte de las rectas generadas entre un estado y otro son positivas. (b) Por el contrario en el componente 4 se aprecia una disminución en la amplitud.

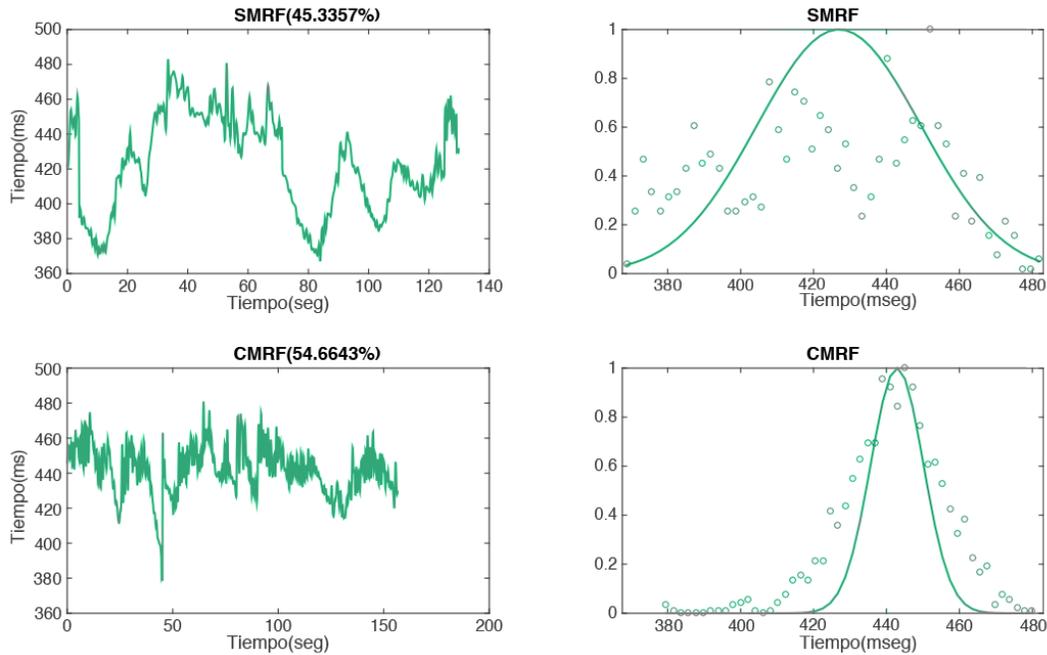


Figura 6.6 Ejemplo del proceso realizado en los estados SMRF y CMRF para medir su cambio de distribución. En el estado CMRF se aprecia una tendencia más marcada al modelo gaussiano. La dispersión de los datos es considerablemente menor. La probabilidad de incidencia fue normalizada.

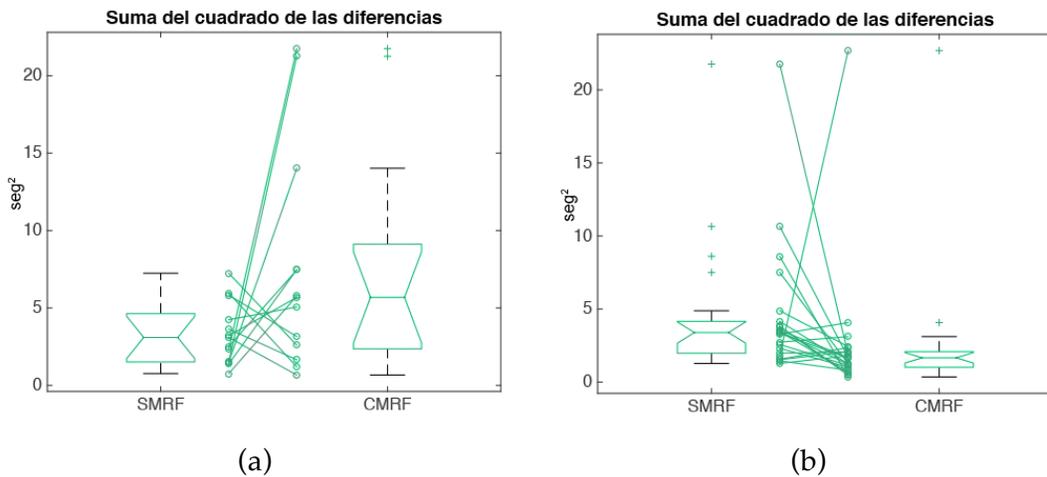


Figura 6.7 (a) En el grupo menor a 34 semanas no existe una tendencia a la normalización en el estado CMRF, ya que el error es mayor. El cambio no es significativo ($p=0.1272$). (b) Para el grupo mayor a 34 semanas el error con el modelo gaussiano es significativamente menor en el estado CMRF ($p=0.0081$).

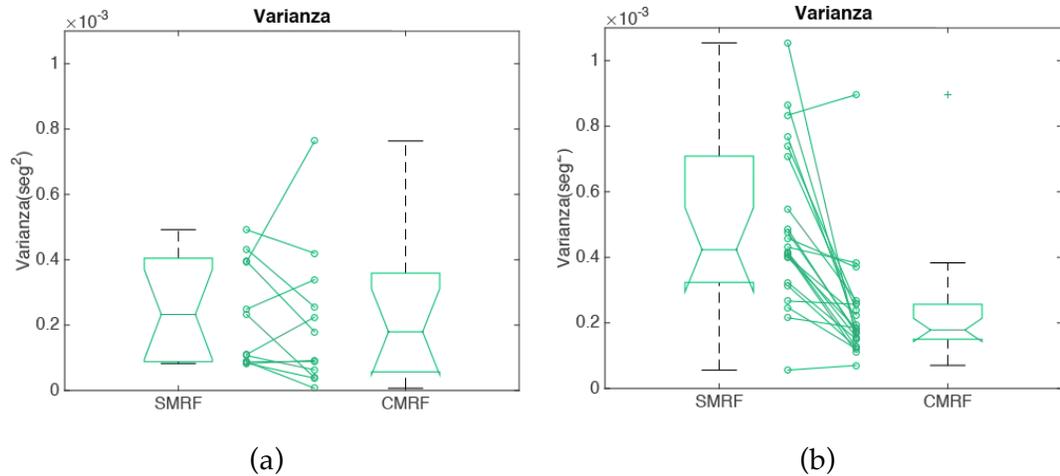


Figura 6.8 (a) En el grupo menor o igual a 34 semanas no existe un cambio considerable en la varianza de un estado a otro ($p=0.4143$). (b) Mientras en el grupo mayor a 34 semanas la varianza se redujo y el cambio es significativo en el estado CMRF ($p=0.0001$).

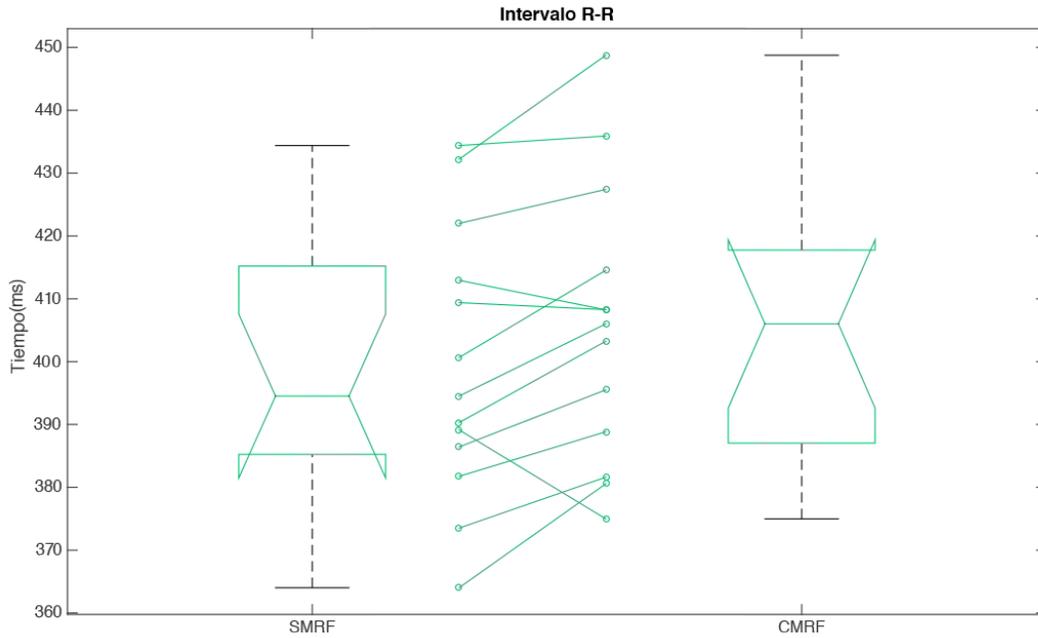
6.6 Efecto de los MRF sobre el intervalo RR medio

Una vez explorados los resultados anteriores, se evaluó la interrogante de si existía un efecto de los movimientos respiratorios sobre el intervalo RR medio del feto.

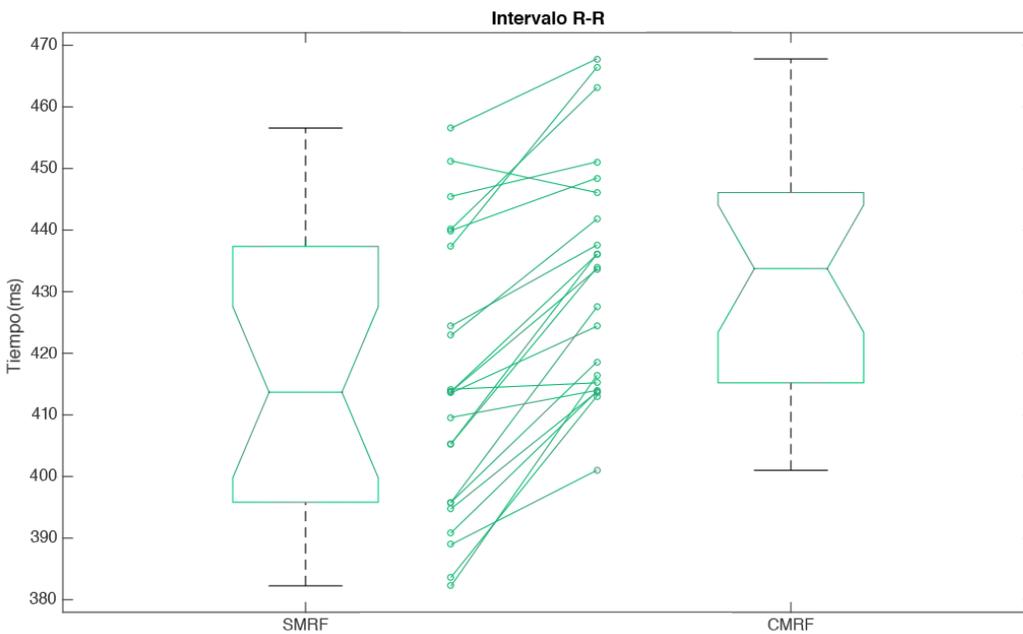
Se compararon los estados SMRF y CMRF en cada uno de los grupos. Se aplicó la suma de signos de Wilcoxon para muestras pareadas. En ambos grupos de edad se encontraron diferencias significativas. En el caso del grupo menor o igual a 34 semanas $p=0.0254$, mientras que en el grupo mayor a 34 semanas $p=1.424e-7$.

En el grupo mayor a 34 semanas, el cambio provocado por los MRF parece más marcado que en el grupo menor o igual a 34 semanas. En ambos, el efecto de éstos fue incrementar la duración el intervalo RR medio (reducir la frecuencia cardiaca). Las gráficas de caja (Figura 6.9) permiten apreciar el incremento en ambos grupos.

En el caso del grupo menor o igual 34 semanas, la frecuencia cardiaca promedio cambió significativamente de una media de 2.50 Hz a 2.46 Hz (de 150 a 147.6 latidos por minuto). Para el grupo mayor a 34 semanas cambió de



(a)



(b)

Figura 6.9 Los MRF cambian de manera significativa la duración media en los intervalos RR. (a) Para fetos con menos de 34 semanas ($n=13$) con una $p=0.0254$. (b) En fetos con más de 34 semanas ($n=23$) con una $p=1.424e-7$. En ambos grupos el efecto incrementa la duración del intervalo RR (reduce la frecuencia cardíaca).

una media de 2.41 Hz a 2.31 Hz (de 144.6 a 138.6 latidos por minuto).

6.7 Conteo de casos y relación entre variables

Hasta el momento se ha analizado el efecto de los movimientos respiratorios fetales sobre las variables (intervalo RR medio, amplitud instantánea media, frecuencia instantánea media, edad). Pero la posible interacción que existía entre los distintos fenómenos fisiológicos asociados a los MRF condujo a establecer los posibles escenarios de cambio y la relación que guardan estas variables.

Como primer acercamiento, se hizo un conteo de los distintos casos o escenarios presentados en los dos grupos. Así se determinó si existían diferencias en el intervalo RR, en coincidencia con cambios en amplitud en el componente 1 y 4 en ausencia y presencia de movimientos respiratorios fetales.

Dada la frecuencia de muestreo, se tomó 1 ms como umbral para considerar la existencia de cambio y se construyó la Tabla 6.4 en la que 0 significa que no hubo cambio, 1 que hubo un cambio en la dirección esperada y 2 que hubo un cambio significativo en dirección contraria a la esperada tal como se describe a continuación.

Así, en el intervalo RR y el componente 1 se espera un aumento en presencia de los MRF, mientras que en el componente 4 se espera un decremento de acuerdo a los resultados de la sección 6.4. Con las opciones consideradas se obtienen 27 combinaciones distintas, pero de nuestra población se presentaron solo 10 combinaciones. Con base en los resultados obtenidos hasta el momento, la hipótesis antes de hacer el conteo fue que la combinación más probable sería [1 1 1], es decir, cambio significativo en las tres variables en la dirección esperada ($\Delta RR \uparrow$, $\Delta C1 \uparrow$, $\Delta C4 \downarrow$).

De la Tabla 6.4 se desprenden varias consideraciones. Primero, la combinación más frecuente (27.78%) tiene un incremento en el intervalo RR y un decremento en el componente 4, mas no hay cambio en el componente 1. Dentro de esta misma combinación, la mayor parte de los casos (7 de 10) corresponden al grupo mayor a 34 semanas.

Seguida de esta combinación (con un 22.22%) se encuentra la combinación que corresponde con nuestra hipótesis, es decir, que hay cambio en las tres variables en la dirección esperada. En esta combinación también domina la población mayor a 34 semanas (7 de 8).

Considerando todos los escenarios en los que hubo un cambio significativo en el intervalo RR en la dirección esperada, tenemos el 80.55% de la población. El 38.88% de la población mostró un cambio en el componente 1 (alta frecuencia). El 61.11% de la población presentó un cambio significativo en el componente 4 (baja frecuencia) en la dirección esperada.

Este conteo de combinaciones refuerza la conveniencia de también evaluar el componente de baja frecuencia ante la presencia de los movimientos respiratorios fetales.

$\Delta RR \uparrow$	$\Delta C1 \uparrow$	$\Delta C4 \downarrow$	N	p(%)	≤ 34 sem	>34 sem
0	0	1	1	2.78	1	0
0	1	1	1	2.78	1	0
1	0	0	4	11.11	2	2
1	0	1	10	27.78	3	7
1	0	2	2	5.56	1	1
1	1	0	4	11.11	1	3
1	1	1	8	22.22	1	7
1	1	2	1	2.78	0	1
2	0	1	2	5.56	1	1
2	0	2	3	8.33	2	1

Tabla 6.4 Conteo de los distintos escenarios de cambio como efecto de los MRF sobre el intervalo RR y los componentes 1 y 4. 0= No hay cambio significativo. 1= Existe cambio significativo en la dirección esperada. 2 = Existe un cambio significativo en dirección contraria a la esperada. Se muestra el número de casos de por combinación (N), la frecuencia de ocurrencia (p) y el número de repeticiones para cada grupo de edad.

Para continuar analizando la interacción existente entre las variables, se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple con un algoritmo escalonado para evaluar si existía una asociación entre los cambios en el intervalo RR, la edad gestacional y los cambios en la amplitud de los componentes 1 y 4.

Se tomaron los cambios en el intervalo RR (expresados en ms) como la variable dependiente y se hicieron distintas pruebas para las variables independientes.

Para verificar que es necesario considerar todas las variables, se utilizó el algoritmo escalonado para regresión múltiple, el cual adiciona variable por variable para verificar que su aportación al modelo sea significativa. Según los datos arrojados, la edad no fue una variable significativa para el modelo.

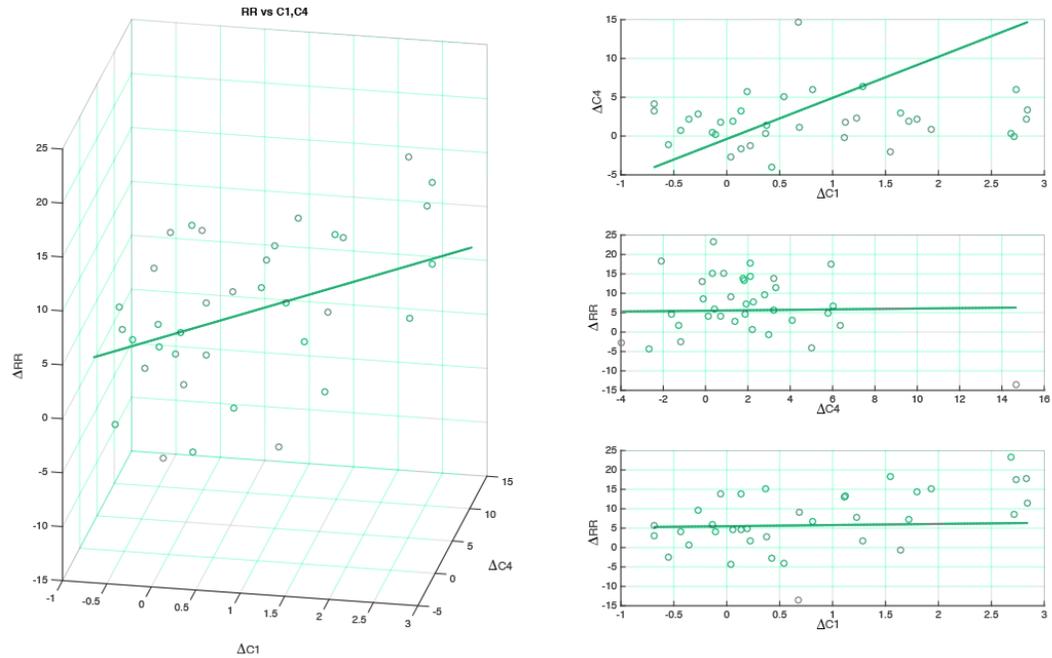


Figura 6.10 Gráfica del modelo $\Delta RR = 3.92\Delta C_1 - 0.68 \Delta C_4 + 5.23$ (gráfica izquierda). Las gráficas de la derecha muestran las vistas XY, YZ y XZ. Se obtuvo un $r^2 = 0.3554$ y una $p = 0.0001$

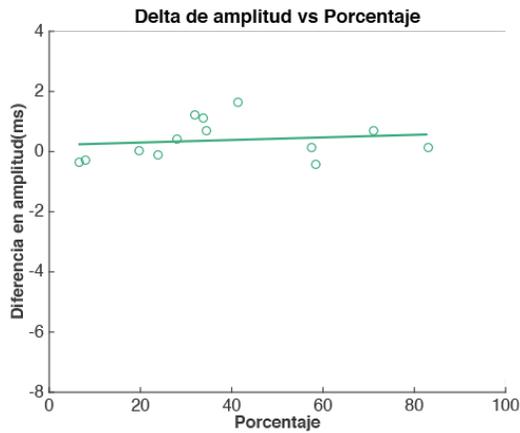
La Figura 6.10 muestra el modelo obtenido considerando como variables independientes significativas a los cambios en C1 y C4.

Si se considera por separado el efecto de cada componente sobre el intervalo RR, el coeficiente de correlación es menor que el que se obtiene si consideramos el efecto de ambos componentes sobre el intervalo RR.

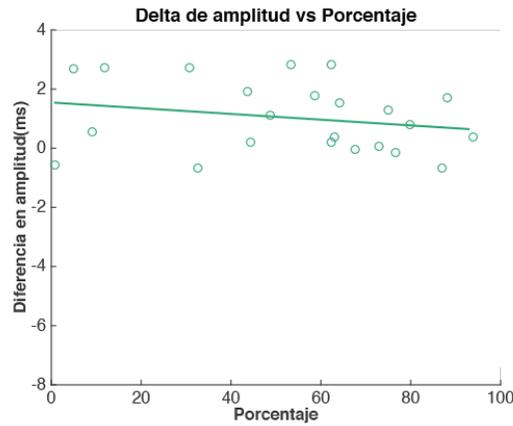
6.8 Validación de los resultados

Para evaluar la validez del conjunto de resultados presentados en las Secciones 6.3-6.7, se tomaron en cuenta dos puntos:

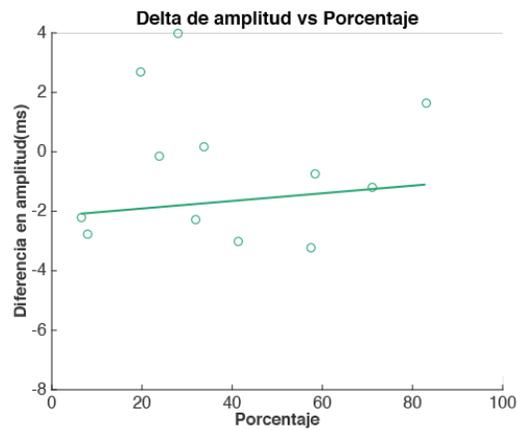
- El posible efecto de los distintos porcentajes de MRF sobre los cambios en C1 y C4.
- Precisión de la descomposición de modo empírico y la transformada de Hilbert para la estimación de la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media.



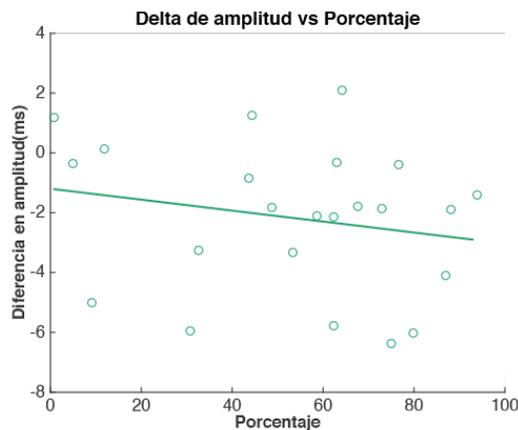
(a) C1 (≤ 34 sem, $r=0.0664$)



(b) C1 (>34 sem, $r=-0.2220$)



(c) C4 (≤ 34 sem, $r=0.1516$)



(d) C4 (>34 sem, $r=-0.2043$)

Figura 6.11 Gráficas de delta de amplitud vs porcentaje de MRF. No existe relación lineal significativa en ninguno de los casos, por lo que se puede concluir que el porcentaje de MRF no afecta el cambio observado en los componentes.

Con respecto al primer punto, se tomó la diferencia de amplitud entre estados (CMRF-SMRF) para los componentes 1 y 4 y se analizó su relación con los porcentajes de MRF (Figura 6.11).

De existir una asociación significativa, representaría que el porcentaje de MRF afecta la diferencia encontrada. Se realizó un ajuste de regresión lineal y en ninguno de los casos considerados se encontró un r significativo.

Así, al no haber una asociación lineal significativa, el porcentaje de MRF no parece haber afectado las diferencias de amplitud encontradas para

los componentes C1 y C4 en presencia de MRF.

El siguiente aspecto validado fue la precisión de la herramienta para estimar la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media. Los 70 registros con los que cuenta la base de datos fueron descompuestos en 7 componentes cada uno.

De cada componente se obtuvieron la amplitud instantánea media y frecuencia instantánea media se generaron 70 senoidales. Así se contó con señales sintéticas generadas a partir de los valores encontrados en las señales reales. Para estas señales, la Tabla 6.5 muestra la mediana de los errores absolutos obtenidos al comparar los resultados de la Descomposición de Modo Empírico y la Transformada Hilbert con los datos con los que se generaron las senoidales.

Convenientemente los errores en amplitud fueron menores a la resolución para los cambios detectados en las Secciones 6.3-6.7.

Componentes	Amplitud (ms)	Frecuencia (Hz)
1	0.0058	0.0028
2	0.0912	0.0006
3	0.0696	0.0005
4	0.1731	0.0006
5	0.3191	0.0005
6	0.9396	0.0006
7	0.6370	0.0007

Tabla 6.5 Mediana de los errores obtenidos de la estimación de la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media para cada componente de 70 señales sintéticas.

Discusión y conclusiones

7.1 Discusión de resultados

El objetivo del presente trabajo fue investigar los efectos de los movimientos respiratorios fetales (MRF) sobre los componentes autonómicos que se derivan de las fluctuaciones del intervalo RR.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación se discuten más ampliamente en los en los siguientes puntos:

- **Descomposición de señales.** Las señales fueron analizadas en siete componentes por medio de la transformada Hilbert-Huang; mismos que, por su rango de frecuencia, se relacionaron con los componentes autonómicos fetales de alta (C1) y baja frecuencia (C4).

Por las características de los componentes de dicha descomposición (funciones de modo intrínseco), se utilizó la frecuencia instantánea media y la amplitud instantánea media como parámetros de medición.

Entre las desventajas de la transformada Hilber-Huang se encuentran errores de descomposición a muy bajas frecuencias y

un rango de frecuencias muy amplio para la primera función de modo intrínseco a obtener. La presencia de estos errores depende del tipo de señal [30]. Pero en nuestro caso, la validación de los datos (ver sección 6.8) permitió constatar que, a muy bajas, frecuencias el error de detección de los parámetros es mayor (corresponde a los componentes 5, 6 y 7). Sin embargo, éste no rebasó el umbral de la resolución (1 ms). En el caso de la frecuencia, el primer componente corresponde a la banda de alta frecuencia fetal reportada y no tiene traslape con las demás bandas. Esto nos sugirió que la transformada Hilbert-Huang es una herramienta apropiada para series de intervalos RR aquí analizadas.

- **Ocurrencia de los MRF.** La dinámica de ocurrencia de los movimientos respiratorios fetales en cada grupo de edad fue distinta. En el grupo ≤ 34 semanas aumentó de forma lineal con respecto a la edad gestacional, mientras que el grupo >34 semanas presentó un comportamiento más aleatorio. La literatura hace referencia a este aumento sostenido de los MRF en una etapa prematura, mientras que disminuyen conforme se acerca el parto [11][12]. En el caso del grupo maduro, la dinámica de aparición con respecto a la edad gestacional resultó sin tendencia significativa. Pero las condiciones de los embarazos y las características neonatales de la población mayor a 34 semanas no sugieren que hubiera padecimientos en los casos estudiados.

En general, sería conveniente verificar una presencia adecuada de los MRF en las distintas etapas de la gestación, ya que la falta de éstos está asociada con distintos padecimientos [8].

- **Diferencias de amplitud instantánea media en las bandas de alta y baja frecuencia.** Se encontraron diferencias significativas, entre la ausencia y presencia de MRF, en la amplitud instantánea media en el grupo >34 semanas de gestación para la banda de alta y baja frecuencia. No hubo diferencia en el grupo más joven.

En un trabajo previo por Ortiz [27], también se encontró una diferencia significativa en indicadores para medir la arritmia sinusal respiratoria fetal (raíz cuadrática media de diferencias entre intervalos RR consecutivos, promedio de los intervalos RR, desviación estándar de los intervalos RR, exponente de escala de corto plazo y potencia en la banda de los movimientos respiratorios fetales) entre los estados de ausencia y presencia de MRF; esto en un grupo de edad de 32-42 semanas de gestación. En el grupo más joven (20-32 semanas) no fueron encontrados cambios significativos; lo que es atribuido a posibles diferencias

en la maduración del sistema nervioso parasimpático.

Estos resultados coinciden con los cambios en la banda de alta frecuencia debidos a los movimientos respiratorios fetales (MRF). Sin embargo, la presente investigación reveló diferencias en la banda de baja frecuencia, también debidas a la presencia de los MRF. El cambio encontrado en las dos bandas tiene una dirección contraria: mientras que en el componente de alta frecuencia la amplitud instantánea media tiene un incremento, en el componente de baja frecuencia disminuye. La banda de baja frecuencia ha sido considerada como el resultado de la acción de las ramas simpática y parasimpática [4] y también se ha considerado representativa de los mecanismos barorreceptores [9].

La disminución en amplitud del componente de baja frecuencia nos estaría sugiriendo entonces una centralización del control autónomo alrededor de la arritmia sinusal respiratoria; esto es, que los movimientos respiratorios fetales no solo tienen como función el entrenamiento mecánico del proceso respiratorio, sino que parecen reflejar un papel importante en la maduración fetal del control autónomo y la interacción cardiorespiratoria.

De cualquier forma, existe la posibilidad de no haber encontrado diferencias en el grupo ≤ 34 semanas debido al reducido número de casos. Lo que podría implicar la posibilidad de presentarse una manifestación aún más temprana de dicha interacción.

- **Diferencias de frecuencia instantánea media en las bandas de alta y baja frecuencia.** No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia instantánea media en ninguno de los grupos de edad. Por un lado, esto puede deberse a la naturaleza de la herramienta utilizada. Una de las características de las funciones de modo intrínseco obtenidas con la transformada Hilbert-Huang es que son curvas con cambios suaves que idealmente serían monocomponente espectrales. Por lo que se esperaría no encontrar grandes cambios en su frecuencia instantánea media.

Los MRF no provocan un corrimiento en frecuencia instantánea. Este resultado permite a identificar la consistencia en el reconocimiento de los componentes autónomos en los estados de ausencia y presencia de los MRF.

- **Distribución de probabilidad distinta entre grupos de edad.** Al separar y analizar la distribución de probabilidad de los intervalos RR durante la ausencia o presencia de los MRF, se

observó que los datos del grupo maduro tienden a la distribución gaussiana.

La variabilidad de los intervalos RR es un factor fundamental para el bienestar fetal. Una baja variabilidad se encuentra asociada a padecimientos como el parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino, hipoxia, entre otros [31]. Pero parecía entonces que debe existir, no obstante, un rango de variación acotado.

Además de presentar una distribución que se aproxima a una distribución de tipo normal, los intervalos RR se encuentran más acotados en presencia de los MRF. Aunque disminuye significativamente la varianza con respecto al estado SMRF en el grupo >34 semanas, esto podría reflejar la manifestación del acotamiento de los límites de operación y no necesariamente una pérdida de variabilidad como la que se vincula con algún padecimiento.

- **Aumento del valor medio del intervalo RR.** El efecto de la presencia de los MRF sobre los intervalos RR es el aumento de su valor medio (reducción de la frecuencia cardiaca). Dicho efecto significativo se identificó en ambos grupos de edad. Este resultado es relevante, ya que ubica a los MRF como reguladores directos de la variabilidad del intervalo RR. Además de un entrenamiento mecánico [11][12], los efectos producidos por los MRF han sido asociados a la maduración del sistema nervioso autónomo [27], pero sin considerarse aún la interacción cardio-respiratoria.

- **Combinaciones.** Realizando un conteo de combinaciones entre los cambios en el intervalo RR y la coincidencia de cambios de amplitud en C1 y C4, la combinación más probable (27.78%) es la de un cambio significativo en el intervalo RR y C4, mas no en C1, debido a la presencia de los MRF.

Pero seguido de esta combinación (con un 22.22%), se encuentra la combinación en la que hay un cambio significativo en las tres variables (Intervalo RR, C1 y C4). Si tomamos ambos escenarios, estaríamos encontrando que estos representaron cambios significativos en la banda de baja frecuencia en el 50% de los casos. Tomando todos los escenarios de cambio en el componente de alta frecuencia, se obtuvo un 38.89% de incidencia.

- **Asociación entre las variables.** Al hacer un análisis de regresión múltiple, se encontró que los cambios en el intervalo RR y los cambios de amplitud en C1 y C4 están correlacionados significativamente de forma lineal. Este resultado fundamenta la

consideración de que también es necesario evaluar el efecto de los cambios en la banda de baja frecuencia sobre los cambios en el intervalo RR.

En registros de 24 horas, se ha sugerido que la banda de baja frecuencia también refleja actividad simpática y que la razón de potencias BF/AF (Baja Frecuencia/Alta Frecuencia) ha sido reportada, controversialmente, como un índice del balance entre la actividad simpática y parasimpática (Pagani et al., 1984, 1986). Sin embargo, un número de investigadores (Tiller et al., 1996; Eckberg, 1997; Porges, 2007; Rahman et al., 2011; Heathers, 2012) han desafiado esta perspectiva y han argumentado que en condiciones de reposo, la banda de baja frecuencia refleja la actividad barorreceptora y no la inervación simpática [32].

Más que tomar a la banda de baja frecuencia como parte de un índice para medir el balance simpático/parasimpático, de acuerdo a los resultados de esta tesis también debe evaluarse su contribución en los cambios del intervalo RR, además de su interacción con la arritmia sinusal respiratoria.

Después de haber analizado los registros pertenecientes a una población de fetos que presentaron bajas condiciones de riesgo y gestaciones a término, se identificaron importantes efectos de los MRF. Entre los más importantes, un aumento del intervalo RR medio (disminución de la frecuencia cardíaca).

Por un lado, este hecho podría resultar importante, pues facilitaría el poder tener un indicador adicional del desarrollo fetal.

Por otro lado, se debe destacar que, en los registros de los fetos maduros analizados, la presencia de los MRF propició que la distribución de los intervalos RR se aproximara a una distribución de tipo gaussiana, además de reducir la varianza de éstos. Esto nos hace sugerir que los MRF no solo se presentan como un entrenamiento mecánico, tal como se ha sugerido en estudios previos [11][12], sino que además parecen fungir como “reguladores” de la actividad cardíaca al disminuir la frecuencia cardíaca media.

A su vez, fueron constatados los efectos de los MRF sobre el componente de alta frecuencia (vinculado a la arritmia sinusal respiratoria), fenómeno que ha sido documentado ampliamente en la literatura [2][4][3][6][7][33]. Pero aunado a este fenómeno, se encontraron cambios significativos en el componente de baja frecuencia, que no han sido documentados con amplitud en el periodo antenatal.

La dinámica en el cambio de ambos componentes (aumento del componente

de alta frecuencia y reducción en el componente de baja frecuencia) nos sugiere una focalización de las variaciones del intervalo RR en el fenómeno de la arritmia sinusal respiratoria durante la presencia de movimientos respiratorios.

Ambos resultados (cambio en el intervalo RR medio y cambios en los componentes espectrales) se encontraron asociados, lo que sugiere que también se deben medir o considerar los cambios en el componente de baja frecuencia.

Tras distintas investigaciones, Eckberg conceptualiza la actividad respiratoria como una compuerta que modula la sensibilidad a distintos niveles de estimulación [34]. Si el grado de estimulación es muy bajo, la respuesta será equivalente. Y si el nivel de estimulación es demasiado alto, la capacidad de sensibilidad y de respuesta se anula. Así, uno de los puntos discutidos tiene que ver con la “normalización” de la distribución de probabilidad de los intervalos RR. Los MRF estarían acotando un área de operación adecuada para la modulación de sensibilidad y respuesta. Además es importante observar que el efecto de aumento del intervalo RR, debido a los MRF, fue identificado en ambos grupos de edad.

Así, el escenario fetal resultó ofrecer condiciones favorables para la investigación del fenómeno de la arritmia sinusal respiratoria (ASR) con relación al efecto de los movimientos respiratorios, ya que nos provee de las condiciones necesarias para poder aislar a ésta en términos de las variables de interés (intervalo RR, parámetros de los componentes de alta y baja frecuencia), sin tener consecuencias en el intercambio gaseoso por los estados de “apnea” fetal.

De hecho, la ausencia de los MRF se ha asociado a problemas clínicos como el parto prematuro y la baja variabilidad de los intervalos RR está asociada a problemas como muerte súbita, sufrimiento fetal, síndrome de posmadurez, retardo en el crecimiento intrauterino, taquicardia fetal, hipoxia, entre otros [8][35]. Lo que enfatiza la conveniencia de utilizar los efectos de los MRF en la variabilidad del intervalo RR como una posible herramienta de diagnóstico.

7.2 Conclusiones

Los movimientos respiratorios fetales tienen un efecto de incremento en el intervalo RR (además de una “normalización” de su distribución de probabilidad), aumento en la amplitud del componente de alta frecuencia y atenuación del componente de baja frecuencia.

Así, los resultados obtenidos por este trabajo de investigación nos sugieren que los MRF son un factor de relevancia en esta modulación de sensibilidad a los estímulos y que están actuando directamente sobre el control de los intervalos RR, esto a través de los componentes autonómicos de alta y baja frecuencia.

Es importante recalcar que los cambios en el intervalo RR no solo se deben al componente de alta frecuencia, sino también a los cambios de baja frecuencia. Por lo que es un factor que no puede ser excluido de la evaluación de bienestar fetal.

7.3 Perspectivas

La evaluación de la importancia de los movimientos respiratorios fetales sobre la modulación de la variabilidad de los intervalos RR y sus componentes autonómicos de alta y baja frecuencia realizada en este trabajo de investigación fue hecha sobre una población en condiciones normales y bajo riesgo al nacimiento.

Sin embargo, existen distintas condiciones de riesgo cuyo diagnóstico oportuno podría completarse con una serie de indicadores que tuvieran como base la evaluación de los componentes autonómicos de alta y baja frecuencia, porcentaje de aparición de los MRF, y los efectos de los MRF en el intervalo RR (particularmente sobre su distribución de probabilidad).

Un reporte realizado por la OMS describe que, de ser tratado con los cuidados neonatales adecuados, el parto prematuro dejaría de ser un factor que ponga en riesgo millones de vidas en el mundo [13][17]. Como ya se mencionó, los partos prematuros han sido asociados a una baja variabilidad del intervalo RR.

De la misma forma, el poder evaluar en las primeras 24 horas los efectos de la respiración sobre la variabilidad de los intervalos RR, puede aportar datos a analizar de la modulación que se encontró en el estado fetal; lo que a su vez contribuiría evaluar la condición del neonato y tomar acciones oportunas.

Otra de las condiciones que podrían ser consideradas sería la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU). Éste es un padecimiento en el que se disminuye la tasa de crecimiento que impide que un feto obtenga el potencial de crecimiento genético completo [36]. Esta restricción en el crecimiento podría estar manifestándose en la maduración del sistema nervioso autónomo y por consiguiente, quizás también en el efecto producido por los MRF sobre el intervalo RR y los componentes autonómicos.

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) permanece como uno de los mayores problemas en la obstetricia, pues incrementa la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos independientemente de la edad gestacional al nacimiento y afecta hasta el 15% de los embarazos [37]. Se estima que anualmente nacen en el mundo cerca de 30 millones de individuos con RCIU. La prevalencia en países desarrollados es del 6.9% y en países en desarrollo hasta del 23.8%. En países de América Latina y del Caribe se considera que es del 10% [38].

Los recién nacidos con RCIU tienen más probabilidades de tener alguna complicación como asfixia perinatal, síndrome de aspiración meconial, hipoglicemia, hipocalcemia, enterocolitis necrotizante y policitemia [39]. Las consecuencias de una RCIU no terminan con el nacimiento o en la infancia temprana; estos individuos tienen riesgo de padecer lesión neurológica o retraso del desarrollo psicomotor y además de presentar secuelas durante la vida adulta [40].

Con las prevalencias y consideraciones anteriores de los efectos que tiene la RCIU sobre el desarrollo fetal e infantil, los efectos de los MRF sobre el intervalo RR podrían ser un importante indicador por ser estudiado en poblaciones que presenten dichas condiciones de riesgo.

Apéndice A: Técnicas de Procesamiento

A.1 Análisis de Tiempo-Frecuencia

Entre las técnicas de análisis tiempo-frecuencia empleadas para las fluctuaciones del periodo cardiaco se encuentran [1]:

- Transformada corta de Fourier
- Distribución Wigner-Ville
- Demodulación compleja
- Modelos autorregresivos
- Transformada wavelet continua
- Transformada Hilbert-Huang

La principal limitación de la mayor parte de las técnicas anteriores es el compromiso que existe entre la resolución temporal y la confiabilidad de los componentes espectrales [29]. Al determinar la amplitud de cierta frecuencia localmente, siempre es necesario establecer una ventana para medirla. Una ventana más corta de tiempo puede capturar cambios más rápidos dentro

del espectro, mientras que una ventana más larga tiene mayor confiabilidad en la estimación de la amplitud o espectro de potencia [5].

A.2 Transformada Hilbert-Huang

La transformada Hilbert-Huang consiste de dos partes [28]:

- La descomposición de modo empírico. Los datos se descomponen en un número de funciones de modo intrínseco. Es una expansión en bases que se derivan de los mismos datos.
- El análisis espectral de Hilbert. Se aplica a las funciones de modo intrínseco descompuestas con la finalidad de obtener una distribución temporal de la frecuencia y la amplitud de los eventos.

Este método de análisis ha sido aplicado en datos meteorológicos, variabilidad del clima, flujo de datos satelitales, variaciones de temperatura en el flujo del aire, olas marinas y en el análisis de imágenes de la meteorológicas [29].

En el campo de la biomedicina, ha sido empleada para analizar los componentes de alta frecuencia en señales de variabilidad del intervalo RR fetal, considerándose que la descomposición de modo empírico es una herramienta útil en el análisis del efecto de los movimientos respiratorios fetales sobre señales de VFC fetales [7]. Además se ha utilizado en otro tipo de señales biomédicas, como la reflexión de onda de la presión arterial [41].

Para obtener los componentes de las señales se aplica un algoritmo desarrollado por Huang et al. [42].

Descomposición de Modo Empírico

Esta descomposición está basada en la presunción de que cualquier serie de datos consiste de diferentes modos intrínsecos de oscilación. Cada modo intrínseco, lineal o no, representa una simple oscilación la cual tendrá el mismo número de extremos y cruces por cero. Además, será simétrica con respecto a la media local [28].

En cualquier momento, la serie de datos puede contener distintos modos de oscilación. Cada uno de estos modos oscilatorios es representado

por una función de modo intrínseco (IMF, por sus siglas en inglés), que cuenta con las siguientes características [29]:

- En la serie de datos completa, el número de los extremos y el número de cruces por cero debe ser la misma o diferente a lo mucho por uno.
- En cualquier punto, el valor medio de la envolvente definida por los máximos locales y la envolvente definida por los mínimos locales es cero.

Una IMF representa un simple modo de oscilación como un equivalente a una función armónica simple. Pero en vez de tener amplitud y frecuencia constante, como un armónico simple, una IMF puede tener amplitud y frecuencias variando en función del tiempo. El algoritmo que se sigue para la descomposición es el siguiente:

1. Se identifican los máximos locales y se conectan con una spline cúbica para generar la envolvente superior, se repite lo mismo con los mínimos locales.
2. Se toma la media de las envolvente y se designa m_1 . La diferencia entre m_1 y la serie de datos da como resultado el primer componente h_1 , como se aprecia en la ecuación A.1. La Figura A.1 muestra este punto del proceso.

$$h_1 = x(t) - m_1 \quad (\text{A.1})$$

3. El procedimiento se repite k veces, de tal forma que

$$h_{1k} = h_{1(k-1)} - m_{1k} \quad (\text{A.2})$$

4. Entonces se designa a h_1 como c_1 , que es el primer componente IMF. Una vez que se ha definido un criterio de paro, se puede restar c_1 a la señal, obteniendo un residuo r_1 .

$$r_1 = x(t) - c_1 \quad (\text{A.3})$$

5. r_1 se convierte en la nueva serie de datos y se le aplica de nueva cuenta el procedimiento.

Al final del proceso, la serie de tiempo se puede expresar como:

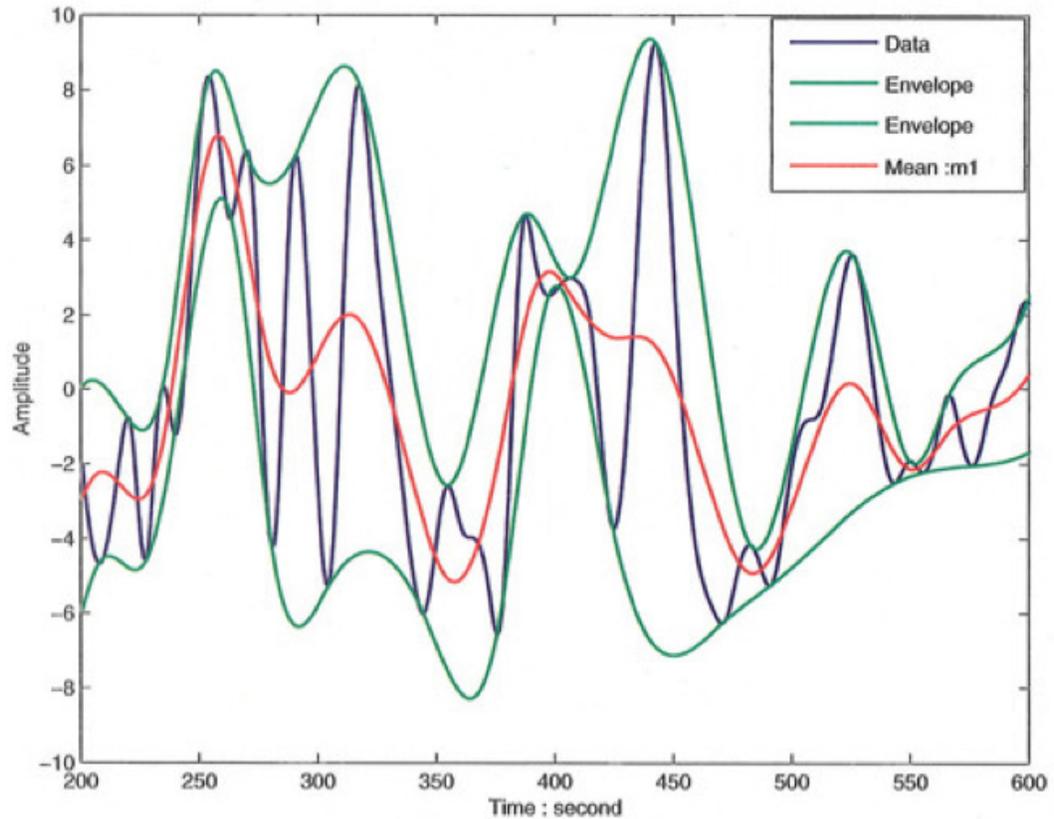


Figura A.1 Datos originales, envolventes superior e inferior y su media (Tomado de Huang et al. [33]).

$$x(t) = \sum_{j=1}^n c_j + r_n \quad (\text{A.4})$$

Transformada Hilbert

Una manera de calcular la frecuencia instantánea es usando la transformada de Hilbert, a través de la cual el complejo conjugado $y(t)$ de cualquier función real $x(t)$ puede ser determinada por [33]

$$H[x(t)] = \frac{1}{\pi} PV \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (\text{A.5})$$

donde PV indica el valor principal de la integral (para evitar la singularidad $t = \tau$). Con la transformada de Hilbert, la señal analítica se define como

$$z(t) = x(t) + iy(t) = a(t)e^{i\theta(t)} \quad (\text{A.6})$$

donde

$$a(t) = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (\text{A.7})$$

representa la amplitud instantánea y

$$\theta(t) = \arctan\left(\frac{y}{x}\right) \quad (\text{A.8})$$

es la función de fase. La frecuencia instantánea se calcula tomando

$$\omega = \frac{d\theta}{dt} \quad (\text{A.9})$$

Al examinar la Ecuación A.5, podemos decir que la transformada de Hilbert es la convolución entre $x(t)$ y $1/t$. La transformada de Hilbert se aplica a las funciones de modo intrínseco para obtener su amplitud y frecuencia instantáneas. La Tabla A.1 muestra un cuadro comparativo de las ventajas de la Transformada Hilbert-Huang.

	Fourier	Wavelet	Hilbert-Huang
Base	<i>A priori</i>	<i>A priori</i>	Adaptativa
Frecuencia	Convolución global incertidumbre	Convolución regional incertidumbre	Diferenciación local certidumbre
Representación	energía-frecuencia	energía-tiempo-frecuencia	energía-tiempo-frecuencia
No linealidad	No	No	Si
No estacionario	No	Si	Si
Extracción de características en el espacio tiempo-frecuencia	No	Discreta: No Continua: Si	Si
Base teórica	Teoría completa	Teoría completa	Empírica

Tabla A.1 Se muestran las ventajas al analizar datos no estacionarios o no lineales con la transformada Hilbert-Huang. Su base es adaptativa y la frecuencia se obtiene por diferenciación. No se limita por el principio de incertidumbre (tomada de Huang et al.).

Desventajas de la Transformada Hilbert-Huang

Se ha reportado teórica y experimentalmente que los resultados generados por la transformada Hilbert Huang pueden tener deficiencias. La descomposición de modo empírico puede generar funciones de modo intrínseco que no correspondan a la señal, sobre todo en las regiones de muy baja frecuencia. Además, la primera función obtenida puede cubrir un rango de frecuencia muy amplio, lo que iría en contraposición de las propiedades de un monocomponente, lo que puede afectar la detección de otros parámetros. Por otra parte, la descomposición de modo empírico no puede descomponer señales que tengan componentes de muy baja energía. Lo cual significa que depende del tipo de señal con la que se esté trabajando y debe evaluarse la eficiencia de la herramienta en cada caso [30].

Apéndice B: Interfaz Gráfica

B.1 Introducción

Se desarrolló una interfaz gráfica (GUI) en Matlab que permite la apertura, visualización y el procesamiento de series de intervalos RR fetales. Este procesamiento se lleva a cabo por medio de la transformada Hilbert-Huang, que permite descomponer la serie de tiempo en distintos componentes, de los cuales se pueden calcular la frecuencia instantánea media y la amplitud instantánea media.

Un factor importante de la interfaz es que permite separar los componentes en segmentos dependiendo de la presencia o ausencia de movimientos respiratorios fetales. Esta separación la hace gracias a una señal marcador que se generó de la observación por ultrasonido. Esta señal tiene la forma de pulsos cuadrados que funciona como un operador lógico. Cuando toma valor de 0 no hay presencia movimientos respiratorios fetales y cuando toma el valor de 1 hay presencia de movimientos respiratorios fetales. Esta señal se formó de una original en la que se consideraban inspiración, espiración y ausencia de MRF. Tomando en cuenta un umbral máximo (3 veces el intervalo RR que se presente en el momento de la evaluación) de separación de entre inspiración y espiración se asignó el valor de 0 a los segmentos que rebasaron el umbral y el valor de uno a los segmentos que comprenden inspiración y espiración. Los resultados del algoritmo fueron

comprobados visualmente en todos los casos.

También permite la visualización de una señal marcador de los movimientos corporales fetales.

B.2 Elementos de la GUI

Se construyeron 4 módulos distintos que permiten al usuario trabajar con las series de tiempo. Los módulos son:

1. Registros
2. Componentes
3. Análisis Tiempo-Frecuencia
4. Separación

En la Figura B.1 se han marcado con los números de la lista cada uno de los módulos.

Los resultados obtenidos son de dos tipos: gráficos y numéricos. Para los que son de tipo gráfico, se destinaron 5 ejes para representarlos. La finalidad de cada uno se enlista a continuación.

- **G1.** Series de tiempo de Intervalo RR
- **G2.** Marcador de la presencia y ausencia de movimientos respiratorios fetales. El resultado del algoritmo que combina inspiración y espiración se aprecia como una envolvente de color rojo sobre la señal original.
- **G3.** Marcador de la presencia y ausencia de movimientos corporales fetales.
- **G4.** Componentes que resultan de la descomposición de modo empírico. En este eje coordenado también se puede visualizar la amplitud instantánea sobre el componente correspondiente (una vez que se ha calculado). El usuario puede elegir el componente a visualizar.
- **G5.** Frecuencia instantánea del componente correspondiente (una vez que se ha calculado). El usuario puede elegir el componente a visualizar.

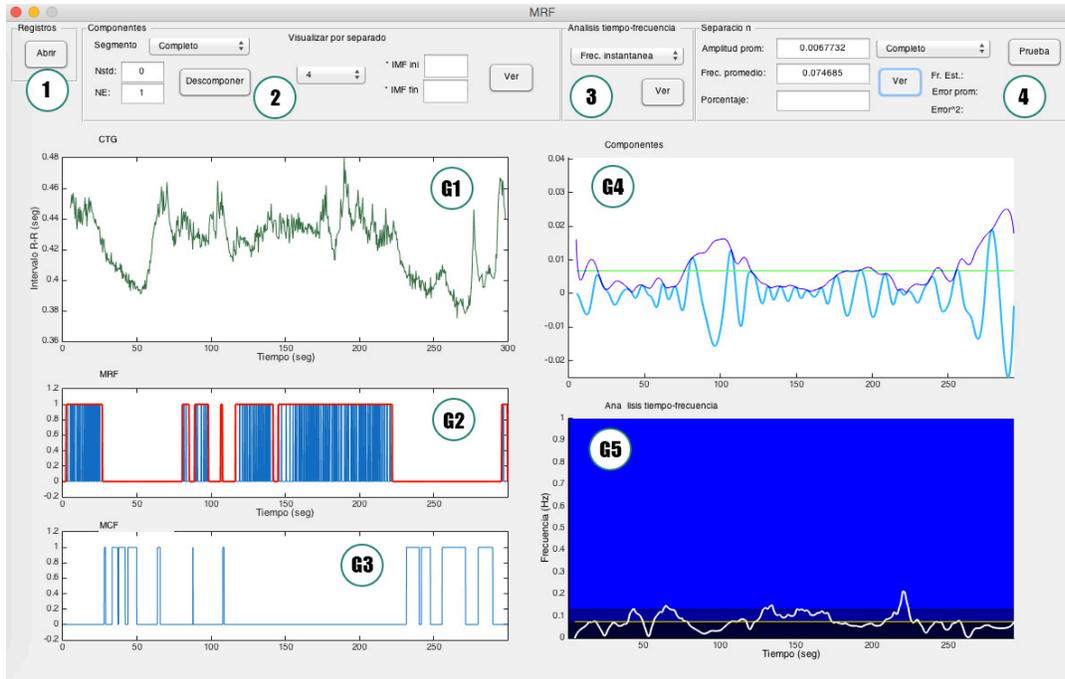


Figura B.1 Ventana de la interfaz gráfica con sus distintos elementos.

También fueron marcados en la Figura B.1.

Cada uno de los módulos (entradas, proceso y resultados) se describe a continuación.

B.3 Módulo Registros

Este módulo es el encargado de abrir los registros de la serie de intervalos RR y los marcadores de movimientos fetales (respiratorios y corporales) a partir de archivos *.acq* generados por el paquete AcqKnowledge.

El usuario solo debe dar click en el botón *Abrir* y elegir una ruta y un

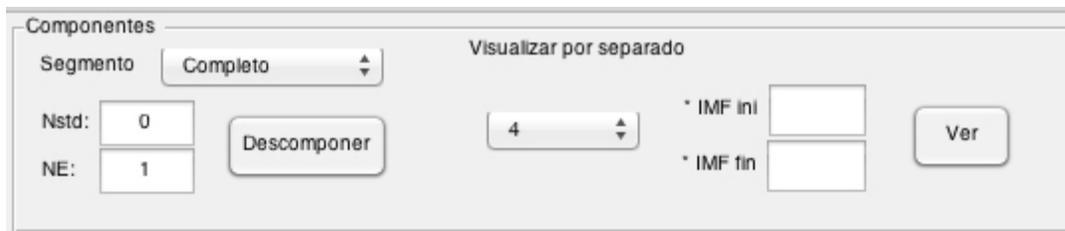


Figura B.2 Imagen del módulo Componentes

archivo en un cuadro de diálogo, el cual está programado para solo reconocer la extensión acq. Al abrir el archivo de series de tiempo, también se abrirá el archivo de marcadores de movimientos asociado, ya que se encuentran en distintos archivos. La serie de intervalos RR se gráfica en G1, el marcador de los movimientos respiratorios en G2 y el marcador de los movimientos corporales en G3.

B.4 Módulo Componentes

El módulo Componentes se muestra en la Figura B.2. Los elementos y funciones se enlistan a continuación:

- **Menú Segmento.** Cuenta con dos opciones de trabajo: *Completo* y *Cursores*. Como su nombre su indica la opción *Completo* trabaja sobre la serie entera, mientras que la opción *Cursores* permite delimitar un segmento de trabajo. Por default se trabaja con la opción *Completo*.
- **Caja de texto Nstd.** Desviación estándar de una señal de ruido que se adhiere para hacer la descomposición. Por default el valor es 0. El usuario puede modificarlo.
- **Caja de texto NE.** Número de elementos del ensamble para la descomposición. Por default el valor es 1. El usuario puede modificarlo.
- **Botón Descomponer.** Descompone la señal a través de la descomposición de modo empírico. El algoritmo está programado para obtener un máximo de 10 componentes, pero por el tipo de señal se obtienen 7 componentes, pues por el error numérico ya no es posible obtener más. Al realizar la descomposición, todos los componentes se pueden visualizar en el eje G4.
- **Menú Visualizar por separado.** En este menú podemos elegir el número de componente que queremos visualizar. El primer componente es el de mayor frecuencia y ésta desciende conforme se avanza a los demás componentes. Por default se visualizan todos los componentes.
- **Cajas de texto IMFini e IMFfin.** Permiten elegir un conjunto de componentes a visualizar. En la caja IMFini debe colocarse el componente inicial y en la caja IMFfin el componente final.
- **Botón Ver.** Una vez definido el o los componentes, este botón

permite la visualización en el eje G4.

B.5 Módulo Análisis Tiempo-Frecuencia

Los elementos y funciones del módulo se enlistan a continuación.

- **Menú.** Permite elegir entre la opción *Frec. Instantánea* (que realiza la Transformada Hilbert Huang) o la opción *FFT* (que aplica la transformada corta de Fourier). El proceso solo puede ejecutarse sobre un solo componente. Por default se aplica la opción *Frec. Instantánea*.
- **Botón Ver.** Una vez definida la transformada a realizar en el menú, aplica el proceso sobre el componente especificado y grafica la frecuencia instantánea en el eje G5.

La imagen del módulo se muestra en la Figura B.3

B.6 Módulo Separación

Los elementos y funciones del módulo se enlistan a continuación:

- **Menú.** Permite elegir los segmentos sobre los que se calculará la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media. Cuenta con tres opciones: *Completo* que realiza los cálculos sobre la totalidad del registro; *SMRF* que realiza los cálculos sobre los segmentos que no tienen presencia de movimientos respiratorios fetales y *CMRF* que realiza los cálculos sobre los segmentos que tienen presencia de movimientos respiratorios fetales. La separación se hace con la señal marcador de los MRF.

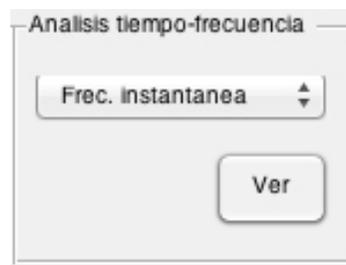


Figura B.3 Imagen del módulo Análisis Tiempo-Frecuencia

- **Botón Ver.** Calcula la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media del componente en un segmento especificado. El valor de la amplitud se reporta en la caja de texto *Amplitud prom* y la frecuencia en la caja de texto *Frec. promedio*. Para cuando el estado especificado es *SMRF* o *CMRF* también se reporta el porcentaje del segmento en la caja de texto *Porcentaje*. En el eje G4 muestra la gráfica de la amplitud instantánea y su media. En el eje G5 se grafica la frecuencia instantánea media.
- **Caja de texto Amplitud prom.** Reporta el valor calculado de la amplitud instantánea media correspondiente al estado *SMRF* o *CMRF*.
- **Caja de texto Frec. promedio.** Reporta el valor calculado de la frecuencia instantánea media.
- **Porcentaje.** Si se trabaja con los segmentos *SMRF* y *CMRF*, reporta el porcenta de cada segmento.
- **Botón Prueba.** Tiene como finalidad medir el error de estimación de parámetros. Genera una senoidal con los valores calculados de amplitud instantánea media y frecuencia instantánea media para volver a estimar la amplitud instantánea media y la frecuencia instantánea media para compararlos con los originales. Reporta la frecuencia estimada, el error promedio y la suma del error cuadrático.
- **Caja de texto Fr. Est.** Reporta la frecuencia estimada.
- **Caja de texto Error prom.** Reporta el error promedio.
- **Caja de texto Error^2.** Reporta la suma del error cuadrático.

La imagen del módulo se muestra en la Figura B.3.

Figura B.4 Imagen del módulo Separación

Apéndice C: Técnicas de Análisis Estadístico

C.1 Contraste de normalidad

Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk, ya que se considera uno de los test más potentes para el contraste de normalidad para muestras pequeñas ($n < 30$). Dada una muestra ordenada de valores aleatorios, $x_1 < x_2 < \dots < x_n$, la prueba se define como [43]:

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_i)^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (\text{C.1})$$

donde \bar{x} es la media de la muestra y a_i se calcula como

$$(a_1, \dots, a_n) = \frac{m^T V^{-1}}{(m^T V^{-1} V^{-1} m)^{1/2}} \quad (\text{C.2})$$

y $m = (m_1, \dots, m_n)^T$ son los valores medios ordenados de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas, muestreadas de distribuciones normales. V es la matriz de covarianza de ese orden estadístico [43].

C.2 Pruebas de muestras pareadas

Se utilizó una prueba paramétrica (T-Student) y una no paramétrica

(Wilcoxon). La hipótesis nula de ambas pruebas es que la muestra formada por la diferencia de las poblaciones tiene una media igual a cero, es decir, no hay diferencia entre las poblaciones. Las pruebas fueron realizadas con nivel de significancia del 5%.

T-Student

Dentro de los supuestos que se deben considerar para utilizar la prueba de T-Student está el que los datos sean aleatorios, en este caso apareados y que su distribución se aproxime a la de tipo normal.

Tenemos como hipótesis nula el que la media de la muestra formada por las diferencias entre poblaciones sea igual a cero. El estadístico de prueba de hipótesis para datos apareados se calcula de la siguiente forma [44]:

$$t = \frac{\hat{d} - \mu_d}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}} \quad (C.3)$$

Donde:

\hat{d} = Valor medio de las diferencias d para los datos muestrales apareados.

μ_d = Valor medio de las diferencias d para la población de todos los datos apareados.

s_d = Desviación estándar de las diferencias d para la muestra de datos apareados.

n = Número de pares de datos.

Con $n-1$ grados de libertad. P se toma de una tabla de distribución t .

Prueba de signos de Wilcoxon

Es una prueba no paramétrica se usa para comparar la media de dos muestras relacionadas y determinar si existen diferencias entre ellas, por lo que las hipótesis nula y alternativa son las siguientes [44]:

H_0 : Las dos muestras provienen de poblaciones con la misma distribución y media

H_1 : Las dos muestras provienen de poblaciones con distribuciones y medias diferentes.

Esta prueba tiene como supuestos el que los datos consisten en datos apareados que se seleccionaron aleatoriamente y que la población de las diferencias (calculadas de los pares de datos) tiene una distribución que es

aproximadamente simétrica

C.3 Regresión lineal

Permite analizar si la relación que existe entre dos o más variables es lineal. Se busca predecir o estimar el valor de una variable en términos de una o más variables independientes [45]. El modelo se puede expresar como:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n + \varepsilon \quad (C.4)$$

donde y es la variable dependiente, β_0 es el término constante, $\beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n$ son los coeficientes de regresión de la población y ε es el término de error.

Para medir la intensidad de la relación entre las variables se utiliza el coeficiente de correlación ρ . Lo que se busca es probar que $\rho \neq 0$, lo que significaría que las variables están linealmente correlacionadas [45].

Prueba de significancia del coeficiente de correlación

En general no se conoce ρ , por lo que se toma una muestra aleatoria y se calcula r (una estimación de ρ). Aún cuando $\rho=0$, el coeficiente de correlación r no siempre es igual a cero. Se puede realizar la prueba para comprobar si el coeficiente ρ es igual a cero o no [46]. Primero calculamos el parámetro t_0 como:

$$t_0 = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (C.5)$$

que se distribuye como la distribución t con $n-2$ grados de libertad, donde n es el tamaño de la muestra. Se tiene como hipótesis nula que (H_0) que $\rho = 0$.

Si $|t_0| \geq t(n-2, \alpha)$, se rechaza H_0
Si $|t_0| < t(n-2, \alpha)$, se acepta H_0

Donde α es el nivel de significancia (se tomó del 5%).

Bibliografía

1. R. Hainsworth, "The control and physiological importance of heart", In: Heart Rate Variability, edited by Malik M and Camm AJ. Armonk, NY: Futura, pp. 3-19, 1995.
2. M. David, M. Hirsch, J. Karin, E. Toledo, S. Akselrod, "An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability", J Appl Physiol 102:1057-1064, 2007.
3. J. Karin, M. Hirsch, S. Akselrod, "An Estimate of Fetal Autonomic State by Spectral Analysis of Fetal Heart Rate Fluctuations", Pediatric Research, Vol. 34, No. 2, pp. 134-138, 1993.
4. M. Malik, J. Thomas Bigger, A. J. Camm et al (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", European Heart Journal, Vol. 17, pp. 354-381, 1996.
5. T. Kuusela, "Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis" in Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications, CRC Press, pp. 9-42, 2013.
6. T. H. Metsälä, A. S. I. Siimes, K. J. Antila, J. Tuominen, I. A. T. Valimäki, "Computer Analysis of Heart Rate Variation and Breathing Movements in

- Fetal Lambs”, *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 31, pp. 221-228, 1993.
7. M. R. Ortiz, E. R. Bojorges, S. D. Aguilar, J. C. Echeverría, R. González-Camarena, S. Carrasco, M. J. Gaitán, A. Martínez, “Analysis of High Frequency Feta Heart Rate Variability Using Empirical Mode Decomposition”, *Computers in Cardiology*, Vol. 32, pp. 675-678, 2005.
 8. H. Honest, L. M. Bachmann, R. Segunpta, J. K. Gupta, J. Kleijnen, K. S. Khan, “Accuracy of absence of fetal breathing movements in predicting preterm birth: a systematic review”, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24: 94-100, 2004.
 9. D. Mendelowitz, “Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate Cardiac Function”, *News Physiol. Sci.*, Vol. 14, pp. 155-161, 1999.
 10. M. Y. Divon, S. Y. Yeh, E. Zimmer, L. D. Platt, E. Paldi, R. Paul, “Respiratory sinus arrhythmia in the human fetus”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 151, No. 4, pp. 425-428, 1985.
 11. J. G. Nijhuis, “Fetal Behavior”, *Neurobiology of Aging*, Vol. 24, pp. 41-46, 2003.
 12. R. Joseph, “Fetal Brain Behavior and Cognitive Development”, *Academic Press Developmental Review*, pp. 81-98, 2000.
 13. “Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth”, *World Health Organization*, 2012.
 14. Consulta realizada al INEGI de Mortalidad Fetal por Edad Gestacional y Año de registro 1985-2013. Consulta interactiva disponible en http://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/mortalidad/MortalidadFetal.asp?s=est&c=11143&proy=mort_mf (verificado Abr. 2016)
 15. Shields, B. S. Schifrin, “Perinatal antecedents of cerebral palsy”, *Obstet Gynecol*, 7 1:899-905, 1988.
 16. B. M. Castle, A. C. Tumbull, “The presence or absence of fetal breathing movements predicts the outcome of preterm labor”, *Lancet* 2:47 1-473, 1983.
 17. Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva N°363, Noviembre de 2013.
 18. T. Wheeler, G. Gennser, R. Lindvall, A. J. Murrills, “Changes in the fetal heart rate associated with fetal breathing and fetal movement”, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 87, pp. 1068-1079, 1980.
 19. M. Y. Divon, E. Z. Zimmer, L. D. Platt, E. Paldi, “Human fetal breathing:

- Associated changes in heart rate and beat-to-beat variability", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 151, No. 3, pp. 403-406, 1985.
20. Aguirre, G. R. Wodicka, Ch. Maayan, D. C. Shannon, "Interaction between respiratory and RR interval oscillations at low frequencies", *J. Auton. Nerv. Syst.* Vol. 29, No. 3, pp. 241-246, 1990.
 21. S. R. Davidson, J. H. G. Rankin, C. B. Martin, D. L. Reid, "Fetal heart rate variability and behavioral state: Analysis by power spectrum", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 167, No. 3, pp. 717-722, 1992.
 22. J. F. Clapp, H.H. Szeto, R. Abrams, R. Larrow, L.I. Mann, "Physiologic variability and fetal electrocortical activity", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 136, pp. 1045-1050, 1980.
 23. P. Van Leeuwen, D. Geue, S. Lange, W. Hatzmann, D. Grönemeyer, "Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy", *Prenat Diagn*, 23:909-916, 2003.
 24. K. Gustafson, J. Allen, H. Yeh, L. May, "Characterization of the Fetal Diaphragmatic Magnetomyogram and the Effect of Breathing Movements on Cardiac Metrics of Rate and Variability", *Early Hum Dev.* 87(7):467-475, 2011.
 25. J. C. Echeverría, J. A. Crowe, M. S. Woolfson, B. R. Hayes-Gill, "Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis", *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 39, pp. 471-479, 2001.
 26. T. Ohta, K. Okamura, Y. Kimura, et al. "Alterations in the Low-Frequency Domain in Power Spectral Analysis of Fetal Heart Rate Beat Fluctuations", *Fetal Diagn Ther*, 14:92-97, 1999.
 27. M. R. Ortiz Pedroza, "Arritmia Sinusal Respiratoria Fetal a lo largo del embarazo y su relación con los movimientos respiratorios y bienestar fetales", Universidad Autónoma Metropolitana, tesis de doctorado, 2007.
 28. N. E. Huang et al., "The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and non-stationary time series analysis", *Proceedings of The Royal Society*, Vol. 454, pp. 903-995, 1998.
 29. N. E. Huang, S. S. Shen, "Hilbert-Huang Transform and its Applications", *Interdisciplinary Mathematical Sciences* Vol. 5, World Scientific, 2005.
 30. B. Che, S. Zhao, P. Li, "Application of Hilbert-Huang Transform in Structural Health Monitoring: A State-of-the-Art Review", *Mathematical Problems in Engineering*, Vol. 2014 (2014), Article ID 317954, 2014.

31. E. M. Symonds, D. Sahota, A. Chang, "Fetal Electrocardiography", *Cardiopulmonary Medicine from Imperial College Press*, pp. 69-74, 2001.
32. F. Shaffer, R. McCraty, C. Zerr, "A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability", doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
33. P. Grossman, E.W. Taylor, "Toward understanding respiratory sinus arrhythmia : Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions", *Biol Psychol*, 74 : 263-85, 2007.
34. D. L. Eckberg, "The human respiratory gate", *J Physiol* (2003), 548.2, pp. 339-35, 2003.
35. E. M. Symonds, D. Sahota, A. Chang, "Fetal Electrocardiography", *Cardiopulmonary Medicine from Imperial College Press*, pp. 69-74, 2001.
36. Baschat, "Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction", *Ultrasound Obstet Gynecol*; 37: 501-514, 2011.
37. M.R. Rodríguez Bosch, M. L. Téllez Serna, E. Bautista Gómez, "Restricción del crecimiento intrauterino grave de inicio temprano: Una alternativa terapéutica", *Ginecol Obstet Méx.*,74:640-4, 2006.
38. G. M. Godoy Torales, M. Zacur de Jiménez, "Intrauterine growth restriction: Causes, clinical characteristics, and evaluation of factors associated with symptomatic polycythemia" *Pediatr. (Asunción)*,35(2):77-87, 2008.
39. R. Kliegman, "Intrauterine growth retardation" In: Fanaroff-Avrov A, editors. *Neonatology*. St. Louis Mosby; 2000:202-240, 2000.
40. "Diagnóstico y Tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino: Evidencias y recomendaciones", *Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-500-11*, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, ISBN: 978-607-7790-66-2, 2011.
41. C. C. Chang, S. C. Kao, T. C. Hsiao, H. Y. Hsu, "Assessment of autonomic nervous system by using empirical mode decomposition- based reflection wave analysis during non-stationary conditions ", *Physiol. Meas.* 35, pp. 1873-1883, 2014.
42. Algoritmo disponible en <http://rcada.ncu.edu.tw/> (verificado Dic. 2015)
43. N. Mohd Razali, Y. Bee Wah, "Power comparisons of Shapiro-Wilk,

Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests”, *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, ol.2 No.1, 21-33, 2011.

44. M. F. Triola, “*Estadística*”, Addison Wesley, Novena Edición, 2004.
45. D. Wayne, “*Bioestadística: Base para el Analisis de las Ciencias de la Salud*”, Limusa, Cuarta Edición, 2008.
46. H. Kume, “*Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad*”, Editorial Norma, 2002.