

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ESTUDIO DEL ACOPLAMIENTO DEL RITMO CARDIACO MATERNO-FETAL
EN TRABAJO DE PARTO A TÉRMINO Y PRETÉRMINO MEDIANTE EL
ALGORITMO DE DINÁMICA SIMBÓLICA CONJUNTA DE ALTA RESOLUCIÓN
(HRJSD)”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA**

PRESENTA:

P.L.B.M MICHAEL MONCERRAT PIÑA MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

REVISORES:

M. EN C. F I. ADRIANA CRISTINA PLIEGO CARRILLO

ING. BIOM. CLAUDIA IVETTE LEDESMA RAMIREZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2023

Abreviaturas

HRJSD: Algoritmo de dinámica simbólica conjunta de alta resolución

JSD: Análisis simbólico conjunto

ECG: Electrocardiograma

FC: Frecuencia cardiaca

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardiaca

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNS: Sistema nervioso simpático

SNP: Sistema nervioso parasimpático

FCf: Frecuencia cardiaca fetal

FCm: Frecuencia cardiaca materna

VFCm: Variabilidad de la frecuencia cardiaca materna

VFCf: Variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal

Contenido

Abreviaturas	2
Resumen	5
Summary	6
Marco Teórico	7
1. Trabajo de parto	7
1.1 Fases del trabajo de parto	7
1.2 Factores hormonales que contribuyen a la actividad contráctil uterina.....	8
2. Trabajo de parto a término y pretérmino	9
2.1 Determinismo del parto a término	12
3. Modificaciones cardiocirculatorias maternas durante el trabajo de parto	13
4. Cambios cardiocirculatorios fetales durante el trabajo de parto	15
5. Variabilidad de la frecuencia cardiaca materno-fetal	17
6. Acoplamiento de la frecuencia cardiaca materno-fetal	19
7. Técnicas para la evaluación del acoplamiento de señales fisiológicas	20
7.1 Algoritmo de dinámica simbólica conjunta (JSD).....	20
7.2 Algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de Alta Resolución (HRJSD)	22
8. Planteamiento del problema	25
9. Justificación	27
10. Hipótesis	29
11. Objetivos	29
11.1. Objetivo general.....	29
11.2. Objetivos específicos.	29
12. Metodología	30
12.1. Selección de señales de ECG maternas y fetales	30
12.2. Preprocesamiento de los registros de ECG.....	31
12.3.1 Desarrollo e implementación de HRJSD	33
12.3.2 Proceso de simbolización (HRJSD)	34
12.3.3 Concatenación en palabras cortas del vector de símbolo bivariado	35
12.3.4 Agrupamiento en matriz de distribución de palabras	36
12.3.5 Agrupamiento en matriz de distribución de patrones de palabras.....	38
12.3.6 Generación de histogramas de combinación de símbolos	40
12.3.7 Cuantificación del acoplamiento mediante el cálculo de entropía de Shannon	41
12.4 Análisis estadístico	41
13. Implicaciones éticas	42
16. Resultados	42

16.1 Características de la madre y recién nacido de grupo a término y grupo pretérmino.....	42
16.2 Entropía de Shannon.....	43
16.2. Cálculo de matrices de distribución de patrones promedio.....	44
16.3 Histogramas promedio de grupo a término y grupo pretérmino.....	45
16.3 Cuantificación de histogramas mediante análisis estadístico	46
17. Discusión.....	49
18. Conclusión	52
Bibliografía	53

Resumen

El trabajo de parto es definido como el proceso mediante el cual el feto es expulsado del cuerpo de la madre mediante la presencia de contracciones uterinas. El parto pretérmino es definido como el parto presentado antes de la semana 37 de gestación, y es considerado un proceso patológico multifactorial. Este estudio analizó el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal mediante el algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de Alta resolución (o HRJSD por sus siglas en inglés, *High-resolution Joint Symbolic Dynamics*) con el propósito de explorar patrones característicos entre la frecuencia cardiaca materna-fetal en grupos de mujeres en trabajo de parto a término y pretérmino. El HRJSD es un método de análisis de series de tiempo que permite evaluar el acoplamiento entre dos series de tiempo. La hipótesis planteada es que el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal se ve modificado en trabajo de parto pretérmino en comparación con trabajo de parto a término al ser estudiado con el HRJSD.

Se analizaron 25 series de tiempo RR maternas y fetales de mujeres en trabajo de parto a término y 18 series de tiempo RR maternas y fetales de mujeres en trabajo de parto pretérmino. El procesamiento consistió en la aplicación de un filtrado de media adaptativa con el propósito de eliminar latidos ectópicos y una segmentación de 5 minutos de ambas señales RR maternas y fetales considerando segmentos que presentaran contracciones uterinas intensas. Adicionalmente, se realizó un remuestreo tipo *spline* a 5Hz con el propósito de hacer ambas series de tiempo RR equidistantes. Se desarrolló el algoritmo de dinámica simbólica conjunta de alta resolución para evaluar ambas series de tiempo RR y cuantificar la familia de patrones de HRJSD (E0, E1, E2, LU1, LD1, LA1, P y V), así como la entropía de Shannon de la matriz de probabilidad de patrones entre ambos los grupos de término y pretérmino.

Los patrones del análisis HRJSD que indicaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el grupo pretérmino y término fueron [LU1, E1]: 111.22 ± 33.3 vs. 44.55 ± 66.6 ; [E1, LU1]: 0.0008853 ± 0.001001 vs 0.002198 ± 0.002003 ; [V, LU1]: 0.005312 ± 0.003030 vs 0.007899 ± 0.004008 ; [E1, V]: $0.0001878 \pm 0.000421116$ vs 0.0006707 ± 0.0007275 , respectivamente. Cabe mencionar que patrón con mayor probabilidad de ocurrencia en ambos grupos fue [E0, LD1] con 0.0974 ± 0.01731 vs 0.09576 ± 0.01897 . Por otro lado, la entropía de Shannon resultante de la matriz de distribución de patrones arrojó que es significativamente más baja en el pretérmino comparada al término: 4.66 ± 2.12 vs. 4.80 ± 1.9 , respectivamente.

Se puede concluir que existe un acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en ambos grupos siendo mayor en el trabajo de parto a término. Particularmente un valor de entropía de Shannon bajo en el trabajo de parto a término se interpreta como un mayor acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en esta condición, por lo que en este estudio podría ser considerado como un indicador del estado de salud de la madre y del feto ante la manifestación de actividad uterina. Finalmente, los patrones característicos encontrados en el grupo de trabajo de parto pretérmino podrían deberse a una incapacidad de respuesta a estímulos externos ocasionada por la inmadurez del sistema nervioso autónomo fetal y la consecuente incapacidad de manejar el aumento de volumen sistólico debido a las contracciones uterinas.

Summary

Labor is defined as the process by which the fetus is expelled from the mother's body through the presence of uterine contractions. Preterm labor is defined as delivery before 37 weeks of gestation, and is considered a multifactorial pathological process. This study analyzed maternal-fetal heart rate coupling using the High-resolution Joint Symbolic Dynamics (HRJSD) algorithm to explore characteristic patterns between maternal-fetal heart rate in groups of women in term and preterm labor. HRJSD is a time series analysis method that allows the coupling between two time series to be assessed. The hypothesis put forward is that maternal-fetal heart rate coupling is modified in preterm labor compared to term labor when studied with HRJSD.

Twenty-five maternal and fetal RR time series from women in term labor and 18 maternal and fetal RR time series from women in preterm labor were analyzed. Processing consisted of the application of adaptive mean filtering to eliminate ectopic beats and a 5-minute segmentation of both maternal and fetal RR signals considering segments presenting intense uterine contractions. Additionally, a spline resampling at 5Hz was performed in order to make both RR time series equidistant. The high-resolution joint symbolic dynamics algorithm was developed to evaluate both RR time series and quantify the HRJSD pattern family (E0, E1, E2, LU1, LD1, LA1, P and V), as well as the Shannon entropy of the pattern probability matrix between both term and preterm groups.

The HRJSD analysis patterns that indicated significant differences ($p < 0.05$) between the preterm and term group were [LU1, E1]: 111.22 ± 33.3 vs. 44.55 ± 66.6 ; [E1, LU1]: 0.0008853 ± 0.001001 vs. 0.002198 ± 0.002003 ; [V, LU1]: 0.005312 ± 0.003030 vs. 0.007899 ± 0.004008 ; [E1, V]: $0.0001878 \pm 0.000421116$ vs. 0.0006707 ± 0.0007275 , respectively. It is worth mentioning that the pattern with the highest probability of occurrence in both groups was [E0, LD1] with 0.0974 ± 0.01731 vs. 0.09576 ± 0.01897 . On the other hand, the Shannon entropy resulting from the pattern distribution matrix yielded that it is significantly lower in preterm compared to term: 4.66 ± 2.12 vs. 4.80 ± 1.9 , respectively.

It can be concluded that there is a coupling of maternal and fetal heart rate in both groups, being higher in term labor. Particularly a low Shannon entropy value in term labor is interpreted as a greater coupling of the maternal-fetal heart rate in this condition, so that in this study it could be considered as an indicator of the health status of the mother and fetus in the presence of uterine activity. Finally, the characteristic patterns found in the preterm labor group could be due to an inability to respond to external stimuli caused by the immaturity of the fetal autonomic nervous system and the consequent inability to handle the increase in systolic volume due to uterine contractions.

Marco Teórico

1. Trabajo de parto

El trabajo de parto es el proceso mediante el cual el feto es expulsado del cuerpo de la madre gracias a la presencia de contracciones uterinas, que inducen una distensión del cuello uterino para permitir el paso del feto a través del conducto vagina (1). Marieb et al. (2) por su parte, define al parto como la serie de acontecimientos que expulsan al feto del útero.

1.1 Fases del trabajo de parto

El trabajo de parto se divide usualmente en tres fases; la fase de dilatación, fase de expulsión y la fase de alumbramiento.

- La fase de dilatación comprende desde el inicio de las contracciones uterinas, hasta la dilatación completa del cérvix por la cabeza del feto, de aproximadamente 10 cm de diámetro. Esta fase es provocada por las contracciones uterinas por la presión ejercida por la cabeza del feto. De forma gradual, las contracciones comienzan a ser más intensas y se presentan con más frecuencia. Esto provoca que la cabeza del feto sea forzada contra el cérvix volviéndose más fino desencadenando su dilatación. Es también conocida como borramiento (2,3,4).
- La fase de expulsión comprende el periodo desde la dilatación completa del cérvix, hasta el alumbramiento. En esta fase el feto es expulsado por el conducto vaginal hacia el exterior del cuerpo materno, esto mediante una serie de procesos fisiológicos mecánicos y hormonales, principalmente debido a la presión intraabdominal que crece de forma gradual debido a la contracción de músculos abdominales (2,3,4).
- La fase de alumbramiento suele presentarse 15 minutos después de la expulsión del feto, en esta fase se lleva a cabo la expulsión de la placenta gracias a la continuidad de las contracciones uterinas posteriores al nacimiento del feto, las cuales limitan el sangrado y provocan que la placenta se

desprenda de la pared uterina, para posteriormente, ser eliminada con un tirón del cordón umbilical (2,3,4).

1.2 Factores hormonales que contribuyen a la actividad contráctil uterina

El aumento del cociente estrógenos-progesterona es uno de los factores hormonales que aumenta la contractibilidad uterina. Mientras que la progesterona cumple la función de inhibir la contractibilidad del útero, evitando así que el feto sea expulsado, los estrógenos tienden a aumentar dicha contractibilidad, se puede observar un descenso de las concentraciones plasmáticas de progesterona al inicio del trabajo de parto y su concentración pudiera ser constante al final del parto (6). La secreción de estrógenos a partir del séptimo mes de embarazo asciende mientras que la de progesterona permanece constante o incluso puede disminuir. Así mismo, se piensa que la oxitocina juega un papel importante en el aumento de la contractibilidad uterina, el músculo uterino tiende a ser más sensible a esta hormona en los meses finales de embarazo debido a la presencia de un alto número de receptores de oxitocina, en el momento del parto, la neurohipófisis secreta una mayor cantidad de oxitocina. Sin la presencia de esta hormona, el parto tiene lugar, sin embargo, la duración de este aumenta considerablemente, se ha demostrado que la distensión del cuello del útero es capaz de causar un reflejo, que, a través de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, provoca que la neurohipófisis aumente su secreción de oxitocina (1). Las prostaglandinas por su parte, contribuyen a la disminución del umbral uterino a la oxitocina y favorecen la formación de uniones de hendidura (7).

Las hormonas fetales también tienen un efecto sobre el útero, al igual que el proceso descrito anteriormente, la progesterona que localmente es sintetizada por las membranas fetales tiene una acción directa sobre el miometrio durante el trabajo de parto, principalmente en el balance de estrógenos-progesterona (6). La hipófisis fetal secreta mayores cantidades de oxitocina, las glándulas suprarrenales fetales secretan mayor cantidad de cortisol, y las membranas fetales liberan cantidades elevadas de prostaglandinas en el momento del trabajo de parto, todas estas hormonas podrían estimular las contracciones uterinas (1).

Finalmente, la placenta tiene una función productora de progesterona y estrógenos, estando así relacionada directamente con el mantenimiento del embarazo, sintetiza

la “proteína del embarazo”, que tiene la función de proveer de tolerancia inmunitaria al feto y se ha detectado que disminuye al final de la gestación, por lo que contribuye también al determinismo del trabajo de parto (7).

Se ha propuesto que el trabajo de parto es un proceso complejo en el que participan factores hormonales, inmunes y autonómicos (8). Se propone un transporte de citoquinas por parte del nervio vago con el objetivo de aminorar la inflamación que el parto provoca, al mismo tiempo los ejes neuroendocrinos modulan la liberación de hormonas, tal es el caso de la progesterona, estrógenos y oxitocina. La interacción neuro-endocrino-inmune fomenta el término del parto y la maduración cervical (9).

2. Trabajo de parto a término y pretérmino

Según Kota et al. (10) la duración media del embarazo es de 40 semanas en humanos, 280 días después del primer día de ausencia de menstruación. De forma más precisa 266 días o 38 semanas después de la fecundación (11).

Se define al parto prematuro o pretérmino, como aquel nacimiento presentado antes de la semana 37 de gestación. Esta condición trae consigo el riesgo de complicaciones a corto plazo debidas a la inmadurez de órganos y sistemas, desde trastornos del desarrollo neuronal hasta discapacidades visuales y auditivas (12). Se sabe que múltiples factores pueden repercutir en el riesgo de presentar un parto prematuro, entre ellos se encuentran; estado civil, nutrición, estrés ambiental, alcoholismo, café y drogas ilícitas. Así mismo el riesgo es más alto en los primeros embarazos y este aumenta en adolescentes y mujeres mayores de 30 años (13). Según Langman (11), algunos otros factores que desencadenan un trabajo de parto prematuro son las gestaciones múltiples, infecciones de tipo periodontal y vaginosis bacteriana e índice de masa corporal materno.

La prematuridad puede ser clasificada según la edad gestacional en leve y moderada (34-36 semanas de gestación). La prematuridad leve se refiere al nacimiento presentado entre la semana 32 y 33 de gestación, la cual, representa un alto riesgo de mortalidad hasta un año después del parto cuyas causas suelen ser asfisia, infecciones y síndrome de muerte súbita del lactante. El nacimiento presentado antes de las 31 es considerado muy prematuro y antes de las 28 semanas como

extremadamente prematuros, en la cual la mortalidad neonatal suele rebasar el 50% (14).

El parto prematuro puede clasificarse en tres grupos desde una perspectiva clínica; idiopático, el cual es el resultado del inicio prematuro de trabajo de parto, el parto provocado por la ruptura prematura de pretérmino de membranas, y el parto prematuro iatrogénico, producido por una indicación médica fundamentada en una patología materna o fetal (4). El parto prematuro idiopático es denominado así debido a que no se conoce la causa del inicio prematuro del trabajo de parto. Los factores etiológicos presentados frecuentemente son:

Infección intraamniótica, según Romero (12), el parto pretérmino se puede considerar un síndrome que se le atribuye a múltiples procesos patológicos, siendo la infección intraamniótica la más certeramente relacionada con este. Se refiere a la infección microbiana de la cavidad amniótica, principalmente la presencia de gérmenes en la interfase coriodecidual generando una respuesta inflamatoria local que puede desencadenar un parto prematuro provocado por sus mediadores inflamatorios(4). Esta infección es responsable del 25-40% de los partos pretérmino en embarazos con membranas integra (12). Isquemia uteroplacentaria, desata la producción de mediadores contráctiles por parte de las membranas ovulares y trofoblasto, mismos que pueden desencadenar un parto prematuro (4).

Disfunción cervical, incompetencia cervical caracterizada por la presencia de un cuello que es incapaz de mantener el embarazo, el cual se dilata de forma pasiva, es decir, sin capacidad de mediar las contracciones. Es producto de la historia de uno o varios abortos espontáneos del segundo trimestre, cada vez a menor edad gestacional(4). La genética y antecedentes de partos prematuros o espontaneo previos aumenta la probabilidad de presentar un parto prematuro, este antecedente no solo es el materno directo, sino que también se toma en cuenta los antecedentes de la familia directa de la madre (15).

Otros factores pueden ser, la sobre distensión del musculo liso uterino que tiende a aumentar la contractibilidad uterina, el rechazo inmunológico del feto por el cuerpo de la madre, drogas y tóxicos ambientales y el término precoz de la quiescencia miometrial(4). Los factores mencionados desencadenan una activación de la membrana fetas, seguida por una liberación de mediadores inflamatorios, tal es el

caso de las prostaglandinas, los cuales favorecen la presencia y aumento de forma progresiva de las contracciones uterinas, dando como resultado el inicio y desarrollo de trabajo de parto pretérmino Fig. 1 (15).



Fig.1. Mecanismo del trabajo de parto pretérmino, este es considerado como un proceso multifactorial complejo, ya sean sociales, genéticos, psicológicos y ambientales, estos factores desencadenan una respuesta en la membrana fetal dando inicio al proceso de parto.

Los infantes nacidos prematuramente que presentan un peso bajo tienen una probabilidad muy alta de supervivencia, sin embargo, esto no los exenta de las secuelas de neurodesarrollo que, hasta ahora se han detectado como características de infantes prematuros (16). Los principales cambios de neurodesarrollo de infantes pretérmino frente infantes a término se resume en lenguaje y memoria. Según estudios realizados previamente, en cualquier edad estudiada, los infantes pretérminos presentan una diferencia de volúmenes en ciertas regiones cerebrales, tal es el caso de la materia gris, ganglios basales, el cerebelo y volumen en materia blanca, en su mayoría disminuidos Fig. 2 (15).

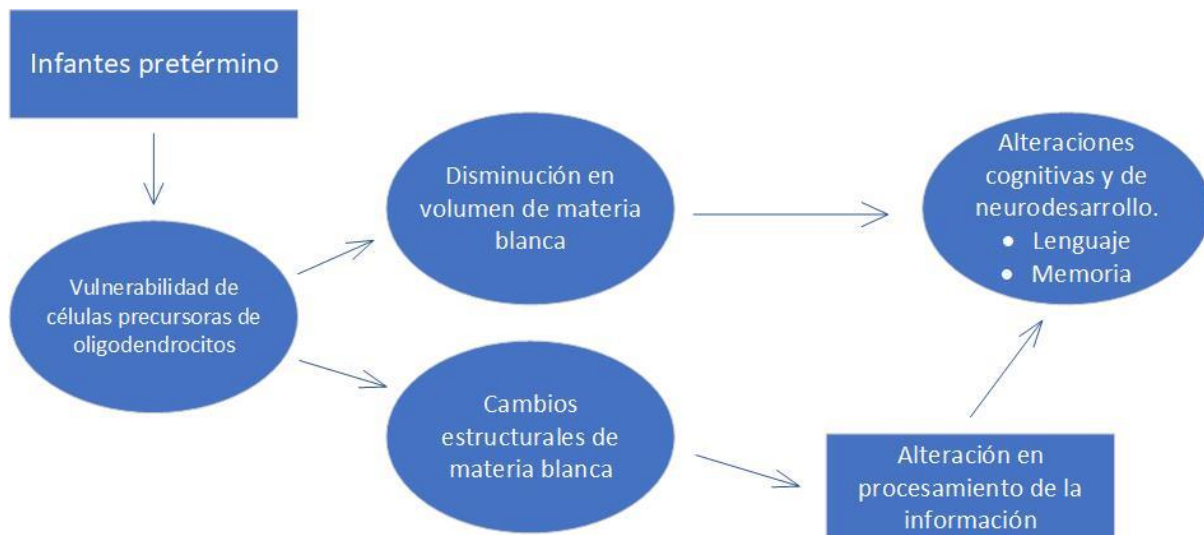


Fig.2. Diferencias de neurodesarrollo presentadas en infantes prematuros. Los infantes prematuros presentan una diferencia de volumen y estructura principalmente en cuestión de materia gris, lo cual está asociado a una alteración de la forma en la que procesan la información, así mismo se observa una alteración en su lenguaje y memoria.

2.1 Determinismo del parto a término

Con base en la contractibilidad uterina, el embarazo puede dividirse en cuatro estadios o fases; quiescencia miometrial, activación, estimulación e involución. La primera se refiere a la ausencia de contracciones uterinas desde la fecundación, hasta las 36 semanas de gestación en caso de embarazos normales, la quiescencia se caracteriza por la relajación del miometrio debido a la reducción de la síntesis de proteínas relacionadas con el proceso contráctil (oxitocina y prostaglandinas), así como la baja expresión de receptores para agentes contráctiles como los receptores de oxitocina y prostaglandinas (4,7).

La fase de activación corresponde a la recuperación de la capacidad contráctil del útero gracias al aumento de la expresión de proteínas asociadas al proceso contráctil, el aumento de uniones intercelulares para propagar las contracciones y un aumento de los receptores para agentes contráctiles que va creando conforme el embarazo progresa. Este estadio suele presentarse entre la semana 36 y 38 de gestación en embarazos normales (4,11).

La fase de estimulación es clínicamente conocida como trabajo de parto, se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas coordinadas y rítmicas bajo el estímulo de hormonas como la oxitocina y prostaglandinas. Estas contracciones

permiten la expulsión del feto y posteriormente de la placenta de la cavidad uterina, en el proceso el cuello uterino se dilata y acorta a medida que el feto es expulsado a través de él, este mecanismo de dilatación y acortamiento es mejor conocido como borramiento (4).

Finalmente se presenta la fase de involución o de recuperación de la fisiología uterina después del parto, esta tiende a completarse dentro de 42 días post parto (4).

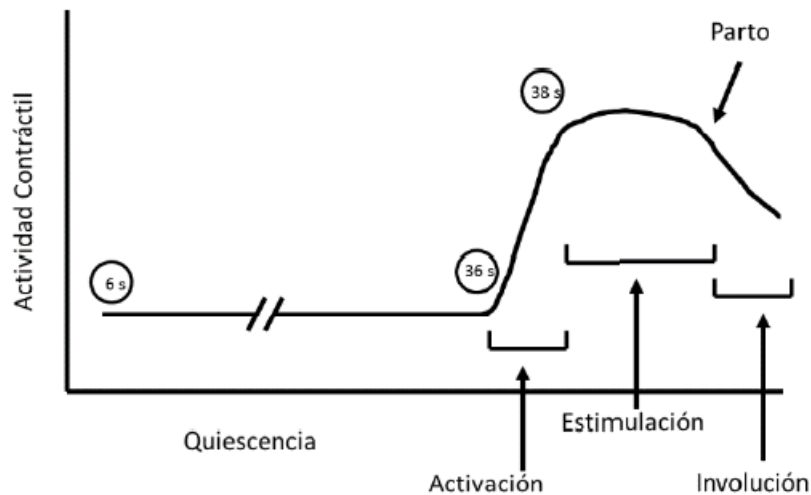


Fig. 3. Fases o estadios del embarazo. Quiescencia miometrial caracterizada por la ausencia de contracciones, fase de activación caracterizada por la recuperación de capacidad contráctil del útero presentada entre la semana 36 y 38 de gestación, fase de estimulación referida al trabajo de parto con contracciones uterinas rítmicas y coordinadas que permiten la expulsión del feto, y la fase de involución, caracterizada por la expulsión de la placenta. Tomado de (4).

Para regular la duración del embarazo existen tres puntos de control, el primero es la mantención de la quiescencia miometrial, el segundo es el inicio de la fase de activación y el tercero, el inicio de la estimulación o trabajo de parto. Si existe alguna falla en cualquiera de los tres puntos regulatorios, es posible original cuadros clínicos como el parto prematuro o el embarazo prolongado (4).

3. Modificaciones cardiocirculatorias maternas durante el trabajo de parto

Durante el embarazo el flujo sanguíneo placentario y el gasto cardiaco (GC) aumentan, para el último mes de embarazo pasan aproximadamente 625 ml de sangre por minuto a través de la circulación placentaria materna, lo cual representa un aumento del GC de la madre 30-40% por encima de su valor normal cerca de la semana 27 de gestación (1).

Durante el trabajo de parto se ve involucrado una significativa actividad muscular, intenso esfuerzo físico y gasto metabólico (17).

Durante el parto el GC alcanza su valor máximo alcanzando un aumento de hasta el 80% sobre el valor observado antes del parto, esto debido a múltiples factores como las contracciones uterinas y el dolor asociado a ellas, aumento de catecolaminas y del volumen de sangre proveniente del útero hacia la circulación sistémica (18).

Se conocen dos factores que desencadenan, en la mayoría de los casos, el aumento del GC, presión arterial y FC en la mujer en trabajo de parto. El primero de ellos se presenta durante la contracción uterina, se contraen las fibras musculares, lo que provoca el cierre de los vasos uterinos, lo anterior conduce alrededor de 300 ml de sangre a la vena cava. Por otro lado, la tracción que ejercen los ligamentos redondos provoca la elevación del útero y descomprime la vena cava por lo que la sangre encontrada en las extremidades inferiores tiende a retornar con mayor presión (17). Estos factores, en combinación con el esfuerzo, el dolor y la ansiedad presentadas durante el trabajo de parto, tienden a aumentar los parámetros antes mencionados (19).

Según Soehnchen et al., (19), durante las contracciones uterinas presentes en el parto, el volumen de sangre circulante aumenta de 300 a 500 ml adicionales y con ello el GC aumenta de forma progresiva con el avance del parto un valor promedio de 34% a 50%. El aumento de la FC hasta en un 15 % es la causa de este aumento de GC, y sus cambios corresponden a los ya observados en esfuerzos físicos intermitentes, en este caso en particular, durante las contracciones uterinas sin esfuerzo de puje activo.

El aumento de la FC refleja un aumento del GC para responder a las demandas de oxígeno de los músculos, este aumenta un 30% en la primera fase del parto y en la segunda fase, con los esfuerzos de empuje el GC aumenta hasta un 50%, que se debe a la presencia de contracciones más frecuentes y fuertes del musculo uterino,

además de que hay participación de los músculos torácicos, músculos abdominales y el suelo pélvico. El dolor y ansiedad incrementan el tono simpático con un aumento de la presión arterial y FC que contribuye al aumento de oxígeno (9,10).

El trabajo de parto se asocia a un estrés cardiovascular, la presión arterial sistólica y diastólica aumentan con las contracciones uterinas, el aumento se suele presentar hasta 8 segundos antes de la contracción, teniendo un aumento máximo en la segunda fase del trabajo de parto. Los aumentos de presión arterial y FC reducen el tiempo diastólico, el llenado articular y la perfusión coronaria (9,10).

4. Cambios cardiocirculatorios fetales durante el trabajo de parto

En un feto considerado sano después de las 32 semanas de gestación presenta un comportamiento característico de frecuencia cardíaca (FC) tal es el caso de episodios de aceleración de la frecuencia cardíaca provocados por movimientos fetales que tienen a presentarse cada 60-80 minutos según sea el caso (21).

El flujo sangre materno hacia el útero y placenta es proveniente de las arterias uterinas, ilíacas internas y ováricas maternas, y aumenta de forma considerable a medida que avanza el embarazo (21). La sangre fetal no necesita oxigenarse por lo que le es innecesario entrar a la red vascular pulmonar. Ambas cámaras del corazón trabajan de forma sincrónica para cumplir la función de suministro de sangre más oxigenada al corazón y cerebro de forma eficaz. Todos los nutrientes y oxígeno que el feto requiere para su desarrollo provienen de la placenta por la vena umbilical única, como se puede observar en la Fig.4 (22). El espacio intravelloso es aquel en donde se produce el intercambio madre y feto, y es alimentado por las arterias espirales cuyo flujo a través de ellas está directamente afectado por el gasto cardíaco materno el cual desencadena cambios causales inmediatos en la FCf como respuesta a cambios del flujo sanguíneo uterino (21).

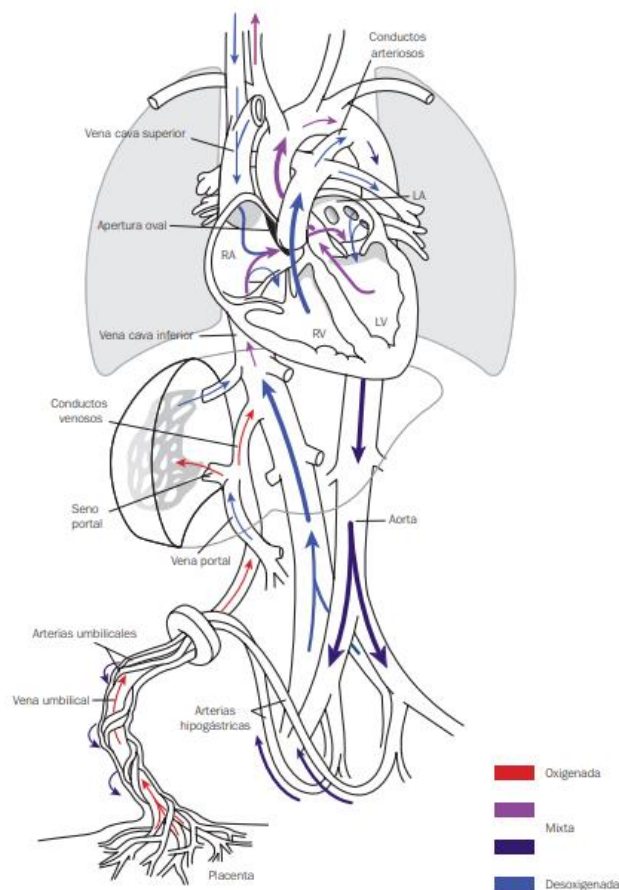


Fig. 4. Circulación fetal. Los nutrientes provienen de la placenta por la vena umbilical única. El hígado, vena cava inferior, aurícula derecha e izquierda son sitios en donde la sangre oxigenada se mezcla con desoxigenada. Tomada de (2).

Los cambios considerados característicos del sistema vascular al momento del trabajo del parto son ocasionados por interrupción del caudal sanguíneo placentario que lleva al comienzo de la respiración pulmonar (23).

Se presenta la obliteración de las arterias umbilicales debida a estímulos mecánicos y térmicos por los cambios de la tensión de oxígeno, dichas arterias se cierran minutos posteriores al nacimiento para convertirse posteriormente en los ligamentos umbilicales medios. Así mismo, se presenta una obliteración de la vena umbilical y conducto venoso, con el objetivo de que el recién nacido reciba sangre de la placenta unos minutos después del parto, estos posteriormente se convierten en el ligamento redondo del hígado y ligamento venoso respectivamente. Los siguientes cambios se presentan después del nacimiento; la obliteración del conducto arterioso, mediada por bradicinina y finalmente, un cierre del agujero oval que provoca el aumento de la presión en la aurícula izquierda en combinación con el descenso de la presión de la aurícula derecha(23).

Estudios han demostrado que existe un efecto definido como gradual de la actividad uterina sobre la FCf. El efecto se observa principalmente como un aumento de la frecuencia cardiaca, este efecto se debe principalmente al aumento de gasto cardiaco materno, que influye directamente en el miometrio y con ello a las arterias espirales, las cuales alimentan el espacio intervelloso en el cual se lleva a cabo el intercambio materno-fetal. Por lo anterior, se considera que las contracciones uterinas presentes en el parto podrían desencadenar una sobrecarga del corazón fetal, con el aumento de volumen sistólico y aumento de la FC como respuesta fisiológica a la sobrecarga. (21,24)

Los cambios cardiocirculatorios fetales de interés para este estudio son aquellos que producen una variación directa en la frecuencia cardiaca fetal (FCf), que al ser modificada por interrelación de respiración y la frecuencia cardiaca materna (FCm), puede otorgar una medida para el estudio de desarrollo y bienestar fetal.

5. Variabilidad de la frecuencia cardiaca materno-fetal

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), es definida como la variación de frecuencia de latidos cardiacos consecutivos en un intervalo de tiempo definido. Refleja la interacción del sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema cardiovascular y es un parámetro que permite evaluar la salud cardiaca en general y el estado del SNA, el cual es el encargado de regular la actividad cardiaca (13,14).

La VFC suele medirse a partir del ECG donde se detecta la onda R y el tiempo entre los diferentes picos de la onda R o intervalos RR. Este intervalo mide el periodo cardiaco y su inversa mide la frecuencia cardiaca (FC). La VFC es la serie de intervalos RR (25).

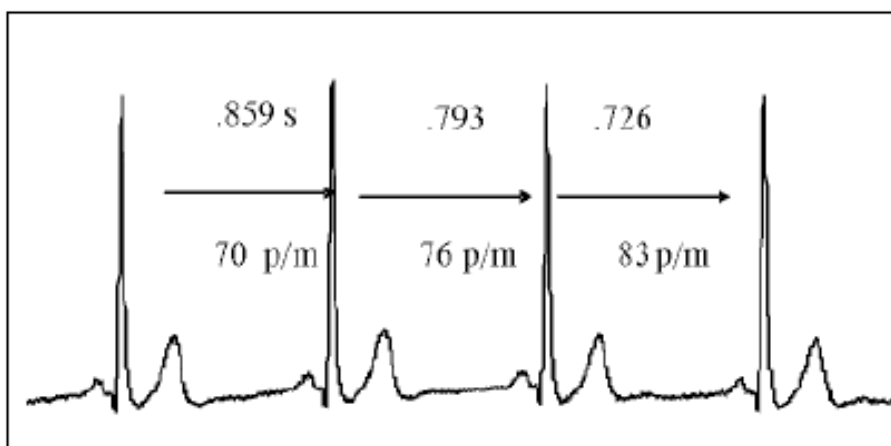


Fig. 5. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). A partir del ECG se detectan las ondas R y el tiempo entre ellas, lo que se conoce como intervalos RR. La serie de intervalos RR es lo que se conoce como VFC. Tomado de (25).

La actividad del SNA está basada en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP), la estimulación del SNP (vagal), predomina en estado de reposo, mientras que en estado de estrés y ejercicio físico predomina la estimulación del SNS (25). Esta acción equilibradora radica en que el aumento de la actividad del SNS y la disminución de actividad del SNP provocan una aceleración de la FC, por el contrario, un aumento en la actividad del SNP y una disminución en la actividad del SNS provocan un efecto opuesto (26). El sistema nervioso simpático (SNS) se desarrolla antes que el sistema nervioso parasimpático, al ser el SNS el responsable de la respuesta al estrés, los fetos prematuros suelen responder al estrés de una forma anómala, la cual se traduce en una reducción de la VFC (27).

La FCf es un indicador de desarrollo prenatal, suele cambiar con el estado fisiológico y psicológico de la madre, la variabilidad de la VFCf disminuye con la hipooxigenación de la sangre materna y un estado de ansiedad materna aumenta la FCf media (28). Se ha confirmado una interacción fisiológica entre la madre y el feto especialmente en respuesta a condiciones fisiológicas maternas como el ejercicio, el estrés, hipotermia materna, entre otros, traducidos en cambios entre la FCf y la VFCm (16,17).

Se ha demostrado que los fetos prematuros tienden a desarrollar patrones anormales de FC de forma más rápida que los fetos a término (29). Según el desarrollo fetal, el SNS se desarrolla antes que el SNP, el cual se desarrolla en su mayoría en el tercer

trimestre de embarazo, por lo cual los fetos prematuros tienden a presentar un valor disminuido de VFC debida a la acción dominante del SNS sobre el SNP (27).

Según algunas entidades científicas como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (IFGO) y Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el valor de rango normal de la FCf es de 110-160 latidos por minuto (lpm) con algunas excepciones dependiendo de la madurez del SNP, incluso en fetos a término con rango normal de 90-110 lpm para una mayor madurez de SNP (27). La FCf disminuye conforme la edad gestacional avanza y con ella el desarrollo del SNP, siendo para las semanas 34-38 de gestación una FC media de 135.4-135.4 lpm sin embargo debido a la inmadurez del SNP, los fetos prematuros muestran una FC acelerada (31).

La VFC es una medida que permite diferenciar entre una fisiología sana o una fisiopatología, una VFCf baja, escasa o nula, se asocia con malos resultados en el embarazo, por el contrario, una VFCf mayor se atribuye a embarazos con ejercicio recurrente, caso en el cual se observa una FCf menor. May et al., (32), concluye con su estudio, que la VFC puede ser tomada como una medida para evaluar la competencia autonómica de la madre y el feto durante el embarazo.

6. Acoplamiento de la frecuencia cardiaca materno-fetal

El bienestar materno-fetal se ha estudiado mediante el estudio de la VFCm y VFCf. Se ha demostrado que existe una interacción entre la FCm y FCf asociada a una diversidad de condiciones fisiológicas, estrés, ejercicio y la cantidad de oxígeno en sangre, aunque el mecanismo que lleva a este acoplamiento es aún desconocido (30). Por lo tanto, se puede definir al acoplamiento de la frecuencia cardiaca materno-fetal como las influencias recíprocas entre estímulos tanto maternos como fetales, los cuales tienen un efecto consecuente en FC, ya sea materna o fetal según sea el caso.

Se ha propuesto que tanto la FCm como FCf se ven influidas por la fuerza motriz que implica el ritmo oscilatorio de la respiración materna y que el sistema cardiovascular fetal es capaz de detectar los estímulos acústicos de los latidos maternos (17,19). Van Leewen (34), reporta en su estudio sobre el acoplamiento entre la FCm y FCf, la contribución de la respiración materna en la FCf, principalmente en el caso de

frecuencias respiratorias maternas rápidas, observadas como las más apropiadas para provocar de forma favorable, el inicio de los latidos fetales. Este comportamiento se le atribuye a la capacidad del sistema cardiovascular fetal para activarse en respuesta a un estímulo externo.

Se ha demostrado que el patrón de VFC cambia conforme la edad gestacional debido al desarrollo del SNS y posteriormente el desarrollo del SNP. Según Khandoker et al., (33) se demostró que la FCm es una de las fuentes que influyen en la FCf y a lo largo de la gestación (después del quinto mes) el acoplamiento tiende a disminuir. Así mismo, se argumenta un acoplamiento entre la FCm y fetal, siendo la FCm la que actúa como conductor dominante a partir de la mitad de la edad gestacional.

La dinámica cardiovascular materno fetal, según Tepechin-Castro et al., (35), es menos irregular en el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo, y se han encontrado segmentos correspondientes a las señales de FC donde existen aceleraciones cardíacas maternas seguidas por aceleraciones cardíacas fetales o viceversa. Existe una influencia de la FCm sobre la FCf y se traduce en un acoplamiento de la FC materno-fetal, la cual es mayor durante el trabajo de parto que en el tercer trimestre de embarazo, esto debido a que el trabajo de parto implica un considerable esfuerzo físico, que desencadena un aumento en la frecuencia respiratoria y que Van Leewen (34) argumenta, provoca favorablemente, el inicio de latidos cardíacos fetales.

Los estudios realizados sobre el acoplamiento de la frecuencia cardíaca materno fetal han sido aplicados en partos de bajo riesgo a término, por lo que analizar el mismo acoplamiento en trabajo de parto pretérmino puede otorgar una base para observar el desarrollo y bienestar fetal en trabajo de parto con diferentes edades gestacionales.

7. Técnicas para la evaluación del acoplamiento de señales fisiológicas

7.1 Algoritmo de dinámica simbólica conjunta (JSD)

El algoritmo de dinámica simbólica conjunta es un método utilizado para analizar acoplamientos no lineales entre series temporales (36). Preserva las propiedades

robustas para proporcionar una descripción de la dinámica de un sistema de forma simplificada, ofreciendo la oportunidad de una interpretación fácil de los datos fisiológicos (37).

El algoritmo comprende un proceso de simbolización basado en el estado de funcionamiento del sistema. Las series de tiempo están asociadas con condiciones particulares del sistema, son convertidas en una secuencia de símbolos, los cuales permiten obtener su tasa de ausencia o de presencia, dato que posteriormente se toma como indicador de probabilidad de que el sistema está dentro de la condición que es considerada (21,23)

En JSD se utilizan dos símbolos para codificar el cambio de comportamiento entre ambas series de tiempo involucradas, los aumentos entre ellas se codifican con "1", mientras los decrementos y equilibrios (sin modificación), se codifican con "0"(37). El resultado de este proceso de simbolización es un vector de símbolos bivariado, el cual será posteriormente subdividido en secuencias de símbolos o palabras cortas de una longitud "k", las cuales se integran en una matriz de densidad de distribución de palabras que clasifica los tipos de palabras (35,37).

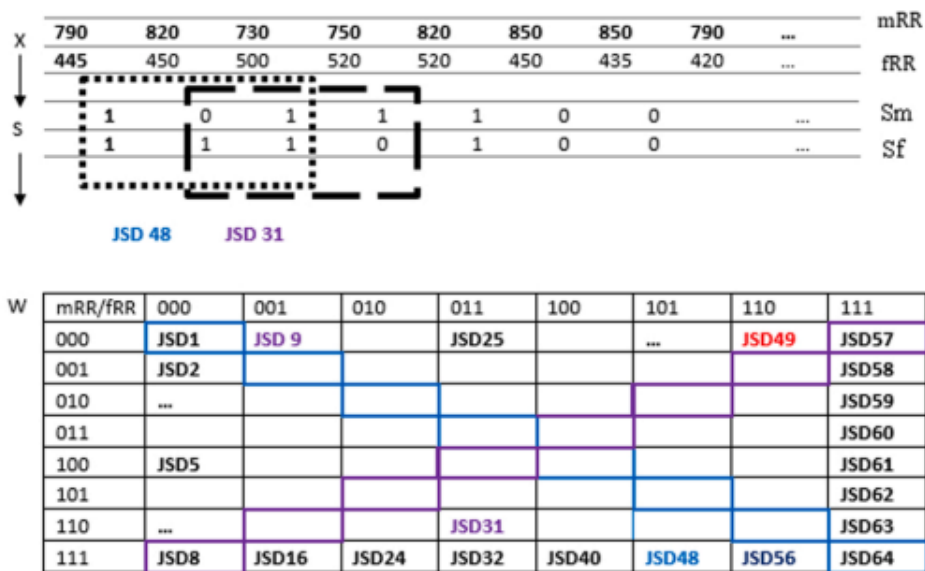


Fig. 6. Algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta, x corresponde a las series temporales involucradas (mRR y fRR), mediante el proceso de simbolización se forma s correspondiente al vector de símbolo bivariado (Sm y Sf) el cual se subdivide en palabras de longitud $k=3$ que son integradas en la matriz de densidad de distribución de palabras w (8x8), que va desde (000,000) hasta (111,111). Tomado de (35).

El estudio de señales no lineales y estacionarias como es el caso de FC y respiratoria, han mostrado una interacción lineal al ser estudiadas con técnicas de procesamiento de señales convencionales, tal es el caso de la densidad espectral de potencia y el análisis de correlación cruzada (38).

El JSD ha sido utilizado en estudios de interrelación de señales fisiológicas tales como FC, presión arterial y fase respiratoria con resultados que arrojan que la fase respiratoria tiene una influencia en los patrones de FC y presión arterial que se asocian con la actividad barorefleja. Aplicando un análisis simbólico se encontró que la disminución de presión arterial por aumento de la FC está asociada con la inspiración. Baumert (39), argumenta la utilidad del JSD para el estudio de interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias.

Se han realizado estudios que estudian el acoplamiento cardiorrespiratorio en diferentes posturas corporales, demostrando que JSD es más sensible a cambios de comportamiento en el sistema, en este caso, posturales, en comparación con el análisis de correlación cruzada, concluyendo su utilidad e la representación de dinámica respiratoria por la información adicional que provee(38).

7.2 Algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de Alta Resolución (HRJSD)

El algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de Alta resolución (o HRJSD por sus siglas en inglés, *High-resolution Joint Symbolic Dynamics*) corresponde a un método de análisis de series de tiempo que permite evaluar su acoplamiento. Comprende una gran similitud con JSD, sin embargo, el uso de tres símbolos para la codificación de los cambios de comportamiento de las series de temporales, le otorga una ventaja con respecto a JSD por varias razones (19,23).

- La cantidad de palabras que implican disminuciones y equilibrios (no modificaciones) en JSD es mayor debido a que los aumentos entre dos valores sucesivos que no se superan se codifican con "0".
- Los estados estables o equilibrados y las disminuciones en JSD no se diferencian debido a que ambas se codifican con "0".
- No es fácil distinguir entre cambios pequeños o grandes entre las series temporales involucradas.

El análisis de HRJSD representa una solución a las desventajas identificadas en el JSD, debido al uso de tres símbolos para codificar cada uno de los tres posibles comportamientos entre las series temporales (aumento, equilibrio, disminución).

Las secuencias de símbolos con valores crecientes se codifican como “2”, equilibrio (sin modificación) se codifican como “1”, y los valores decrecientes se codifican como “0”. El resultado del proceso de simbolización es un vector “s” o vector de símbolo bivariado, el cual a su vez se subdivide en palabras cortas de una longitud “k”, las cuales son integradas en una matriz de densidad de distribución de palabras y agrupadas según sea el caso, en una matriz de distribución de patrones de palabras (19)(23).

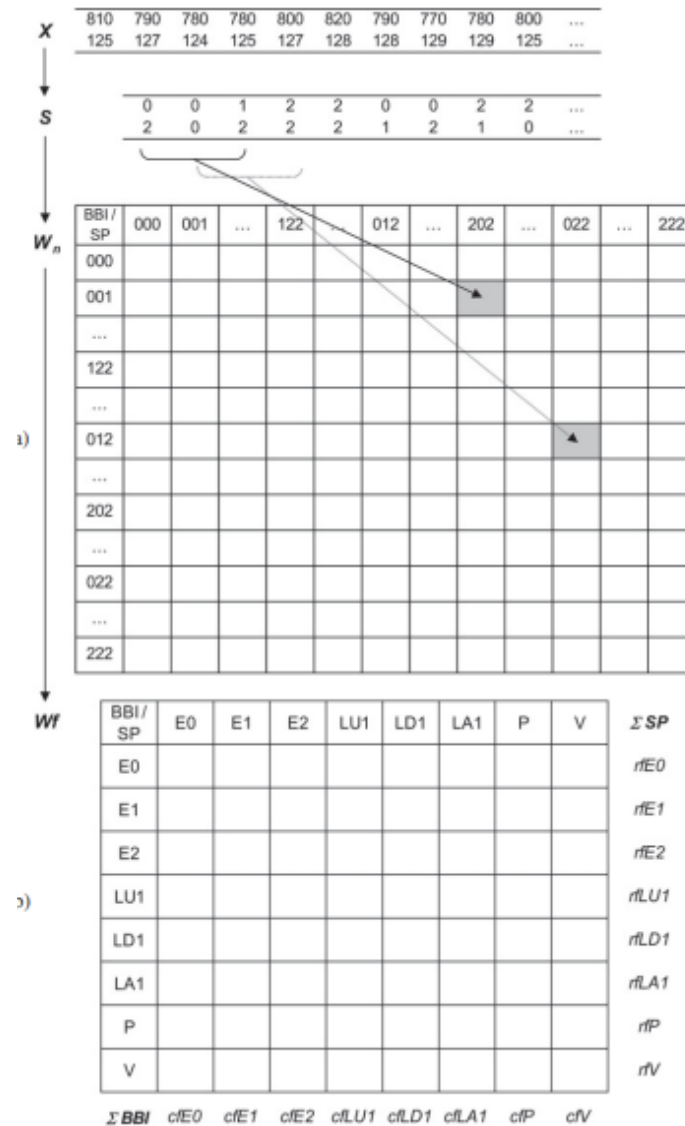


Fig. 7. Algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de alta resolución (HRJSD), x corresponde a las series temporales involucradas, mediante el proceso de simbolización se forma s correspondiente al vector de símbolo bivariado, se subdivide en palabras de longitud k que son integradas en la matriz de densidad de distribución de palabras w , finalmente se clasifican las palabras en la matriz de distribución de densidad de palabras. Tomado de (35)

Al ser HRJSD una de técnica análisis no lineal, puede ser aplicado al estudio de señales tales como la FC, frecuencia respiratoria y presión arterial. El uso de JSD ha demostrado utilidad en estudios de acoplamiento e interacción de señales fisiológicas con resultados que muestran menor grado de dispersión, sin embargo, dadas las limitaciones que puede presentar, el uso de la técnica de alta resolución provee de una mejor representación de la dinámica de los sistemas debido a la sensibilidad a los cambios de estado de las series temporales (30,33,35,37).

El algoritmo de dinámica simbólica ha sido utilizado para estudiar la caracterización de agentes antipsicóticos y cómo estos influyen en la regulación autonómica (37), los resultados de este estudio fueron satisfactorios, dando pauta al uso del HRJSD como un método para detectar patrones de acoplamiento mediante el uso de familias de patrones que representan las diferentes ramas de interacción de la regulación autonómica.

8. Planteamiento del problema

La principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad a corto y largo plazo es el nacimiento prematuro, los factores de riesgo que pueden desencadenar un parto pretérmino son principalmente características maternas, la etiología, por ejemplo. Los intentos de diagnóstico de posible parto prematuro han fracasado debido a su origen multifactorial y las prácticas para detenerlo después de su inicio han sido ineficientes. La postura que toma el personal de salud ante un parto prematuro es el cuidado en medida de lo posible para evitar complicaciones neonatales (40). Se ha estudiado el acoplamiento de la frecuencia cardiaca materno fetal como un parámetro de bienestar y desarrollo fetal, que puede otorgar información sobre el estado materno-fetal en trabajo de parto, a término y pretérmino (41).

Se ha estudiado el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en el tercer trimestre de embarazo y en trabajo de parto de bajo riesgo a término (35), y en casos de mujeres con embarazo simple normal sano entre las 16 y 40 semanas de gestación separadas por grupos según edad gestacional (33) ambos mediante dinámica simbólica conjunta. Así mismo se ha estudiado el acoplamiento del ritmo materno fetal en mujeres con embarazos únicos y normales en contraste con embarazadas que padecían diferentes tipos de patologías y defectos cardiacos como bradicardia, taquicardia, defectos congénitos, entre otros, mediante dinámica simbólica de alta resolución (30) y la respuesta de la FCf a cambios de FCm debidos a factores múltiples como el aumento de frecuencia respiratoria debida a ejercicio (34). Sin

embargo, hasta la fecha, las variables que se han logrado relacionar con dicho acoplamiento han sido estudiadas de forma separada, el parámetro de la frecuencia cardiaca materno fetal no ha sido observado en un proceso combinado complejo como en trabajo de parto pretérmino, por lo que en este estudio se propone su análisis mediante dinámica simbólica conjunta de alta resolución.

Se eligió el uso de la dinámica simbólica conjunta de alta resolución como una herramienta sensible a cambios de comportamiento del sistema fácil de implementar que facilita la interpretación de resultados para analizar el acoplamiento de la frecuencia cardiaca materno fetal y compararlo con el acoplamiento en trabajo de parto a término.

Este proyecto busca solucionar la falta de conocimiento con respecto a la presencia de un acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en trabajo de parto pretérmino, así mismo la caracterización particular de este tipo de parto mediante patrones de acoplamiento según una dinámica simultánea entre una señal materna y fetal, en comparación con patrones de acoplamiento en un grupo control a término, con el objetivo de encontrar diferencias entre ambos grupos.

9. Justificación

La prematuridad se define como el nacimiento ocurrido antes de las 37 semanas de gestación completas a partir del último periodo menstrual, y representa un problema de salud pública creciente a nivel mundial. Para el año 2005, 9.6% de los nacimientos fueron prematuros, esto representa aproximadamente 12.9 millones de nacimientos a nivel mundial, el 85% de ellos se concentró en África y Asia, es decir, 10.9 millones de nacimientos aproximadamente, para este año, Costa Rica encabezaba la lista de nacimientos prematuros por cada 100, seguida de El Salvador y Honduras(42). Para 2020, Asia y África presentan la cantidad más grande de nacimientos prematuros con el 60% y la India encabezaba la lista de los 10 países con más nacimientos prematuros del mundo, con 3,519,100, seguido de China con 1,172,300 y Nigeria con 773,600 (43).

En América Latina se presentan 135 000 nacimientos por parto prematuro anuales en promedio, de los cuales el 13.6% corresponden a Costa Rica, siendo este el país de Latinoamérica con la mayor tasa de nacimientos prematuros, en el segundo lugar se encuentra El Salvador con 12.8% seguido de Honduras, Belice y Uruguay. El país con la menor tasa de nacimientos prematuros en Latinoamérica corresponde a Ecuador con 5.1% de los nacimientos prematuros en la región. México se posiciona como el número 16 de Latinoamérica con el 7.3% (43).

Según investigaciones realizadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social del Estado de Yucatán tasa de nacimientos prematuros entre los años 1995 y 2004 fue de 12.5%, se realizó una comparación de la tasa de partos prematuros entre los años 1995-1998 y 2002-2004, en donde se encontró que el número de partos prematuros en el último lapso era considerablemente mayor que el primero, con el 63%, principalmente los nacimientos entre las 28 y 37 semanas de gestación. Los resultados fueron los mismos en estudios realizados por el Comité de Investigación de la Sociedad de Neonatología del Estado de Nuevo León, en donde además se demostró que había una relación entre el peso y la edad gestacional para la supervivencia de neonatos prematuros, y en el Hospital General de México, en donde se observó que el 4.18 de los 57,431 nacidos entre 1995 y 2001 fueron prematuros, 56.2% de ellos con edad gestacional entre 30 y 34 semanas de embarazo, así mismo se demostró que la incidencia de mortalidad era mayor a medida que reduce el peso al nacimiento(44).

Según reportes de partos atendidos por el IMSS, el Estado de México (Oriente y Poniente) presentó un aumento de nacimientos prematuros desde 2007 hasta 2012, siendo el Estado de México Poniente el que presentó el mayor número de nacimientos prematuros de toda la República Mexicana con el 12.4% de los nacimientos pretérmino en 2007 y aumentando para 2012 a 12.7%(45).

Aun tomando en cuenta el descenso del número de nacimientos presentado a lo largo de tiempo, el porcentaje de nacimientos prematuros permanece y aumenta con el paso del tiempo, al ser un síndrome multifactorial y un problema de salud pública constante en México, la importancia de investigación de diagnóstico, tratamiento y en este caso, de la madurez y bienestar del feto en trabajo de parto pretérmino es indispensable. La relación entre la frecuencia cardiaca materno fetal ha sido estudiada ampliamente en embarazo y trabajo de parto a término, demostrando la existencia de un acoplamiento entre dicha frecuencia, principalmente en trabajo de parto, sin embargo, la aplicación de técnicas de cuantificación de acoplamiento del ritmo cardiaco es aún inexistente para grupos caracterizados por la presencia de trabajo de parto pretérmino.

Al representar un porcentaje considerablemente alto en México, la investigación para diagnóstico de este es de suma importancia para la creación de herramientas que,

además de anticiparlo, permitan monitorear el proceso de trabajo de parto mediante marcadores no invasivos.

Para esta investigación en particular, el uso de una técnica que permita la caracterización de la dinámica de las variables involucradas según su comportamiento resultó en patrones que podrían definirse como característicos del trabajo de parto pretérmino, mismos que pueden representar una base para el monitoreo del acoplamiento del ritmo cardiaco como un posible marcador no invasivo para monitorizar el trabajo de parto pretérmino.

10. Hipótesis

El acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal se ve modificado en trabajo de parto pretérmino en comparación con trabajo de parto a término al ser estudiado con HRJSD.

11. Objetivos

11.1. Objetivo general

- Analizar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal entre trabajo de parto a término y pretérmino mediante la técnica de dinámica simbólica conjunta de alta resolución (HRJSD) con el propósito de detectar diferencias entre los patrones característicos de cada grupo.

11.2. Objetivos específicos.

- Seleccionar señales ECG maternas y fetales en parto a término y pretérmino según criterios de inclusión determinados.
- Desarrollar el algoritmo (HRJSD) de dinámica simbólica conjunta de alta resolución para señales de ECG materno-fetales.
- Cuantificar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal de la matriz de distribución de palabras por medio de parámetros arrojados por el algoritmo de dinámica simbólica conjunta de alta resolución.
- Comparar parámetros arrojados de HRJSD estadísticamente para evaluar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en parto a término y pretérmino.

12. Metodología

12.1. Selección de señales de ECG maternas y fetales

Las señales RR maternas y fetales utilizadas en este estudio fueron seleccionados de una base de datos formada de registros transabdominales del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saenz” en la ciudad de Toluca, Estado de México en el periodo de diciembre de 2018 a enero de 2020.

Los criterios de inclusión de las participantes para la construcción de la base de datos para el grupo de trabajo de parto a término fueron:

- Edad: 18-32 años residentes del Valle de Toluca.
- Edad gestacional: 39 a 41 semanas.
- Sin la administración de tocolíticos.
- Tres a cuatro contracciones en 10 minutos.
- Al menos 4 cm de dilatación y 50% de borramiento cervical.
- IMC normal entre 18.5 a 24.9 kg/m².
- Sin anestesia epidural durante el registro.
- Consentimiento informado.
- Sin antecedentes de enfermedad Crónico Degenerativas.
- Sin presencia de diabetes gestacional.
- Sin antecedentes de preeclampsia.
- Sin antecedentes de cardiopatías.
- Sin presencia de ruptura prematura de membranas.
- No presenten embarazos gemelares.
- No fumadoras, no abuso de drogas.
- Bajo consentimiento informado.

Los criterios de inclusión las participantes para la construcción de la base de datos para el grupo de trabajo de parto pretérmino son:

- Edad: 18-32 años residentes del Valle de Toluca.
- Diagnosticadas clínicamente con trabajo de parto pretérmino por profesionales de la medicina.
- Sin la administración de tocolíticos.

- Edad gestacional < 37 semanas de gestación.
- Tres a cuatro contracciones en 10 minutos.
- Dilatación cervical de al menos 4 cm.
- Borramiento de al menos 50%.
- IMC normal entre 18.5 a 24.9 kg/m².
- Sin anestesia epidural.
- Sin antecedentes de enfermedad crónica degenerativas.
- Sin presencia de diabetes gestacional.
- Sin antecedentes de preeclampsia.
- Sin antecedentes de cardiopatías.
- Sin presencia de ruptura prematura de membranas.
- No fumadoras, no abuso de drogas.
- No presenten embarazos gemelares.
- Bajo consentimiento informado.

Los criterios de selección de registros usados para este estudio serán para ambos grupos:

- Señales fisiológicas sin artefactos que impidan su visualización.
- Recién nacido sin presencia de malformaciones congénitas.
- Registros con una duración mayor a 10 minutos.
- Registros que presenten la información de Fcm y Fcf como una señal completa y continua según el tiempo de registro establecido.

Los registros fueron visualizados en el software MONICA DK (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido) el cual permite el análisis de los registros con el objetivo de eliminar, según las características, de la señal aquellas que no cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- Registros con 5 minutos de duración continua.
- Registros que no cuenten con al menos una contracción fuerte y una moderada.(24)

12.2. Preprocesamiento de los registros de ECG

Una vez que se ha concretado la selección de las señales, se realizó una segmentación de forma manual con el software MONICA DK (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido). En ambos grupos de trabajo se segmentaron 5 minutos de

señales RR maternas y fetales en una misma ventana temporal en manifestación de al menos una contracción considerada fuerte seguida de una contracción moderada según (24).

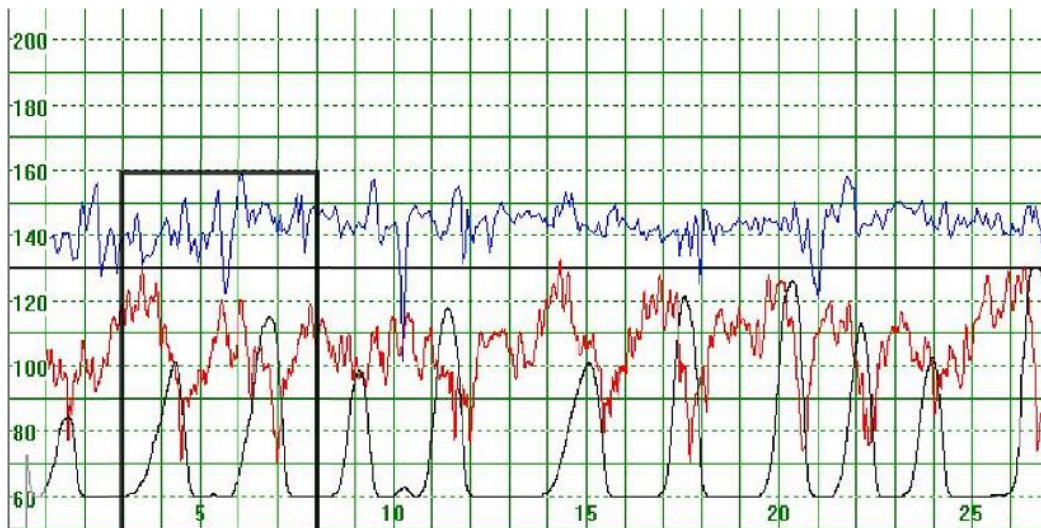


Fig. 8. Proceso de segmentación manual. Señal de FCm en trabajo en trabajo parto normal de bajo riesgo (rojo). Señal de FCf (azul) y la señal en negro corresponde a la actividad contráctil uterina.

Posteriormente las señales fueron filtradas por medio de un filtro adaptativo (compuesto por un filtro de media adaptativa y un filtro de desviación estándar adaptativa con coeficiente de control de 0.05, un coeficiente de filtrado de 3.0 y un promedio de variabilidad básica de 20 ms), de acuerdo con la metodología de Khandoker, así mismo, se realizó una interpolación de las señales maternas y fetales a 5 Hz para lograr que sean equidistantes (23).

Se realizó el filtrado adaptativo con el objetivo de eliminar latidos ectópicos y se segmentaron 5 minutos de cada señal, dichos segmentos fueron seleccionados visualmente según el número e intensidad de contracciones. Posteriormente se realizó un proceso de interpolación mediante un remuestreo tipo *spline* a una frecuencia de 5 Hz. El resultado de dicho proceso se muestra en la Fig.9 en la cual se puede observar que ambas series temporales son del mismo tamaño y equidistantes, ambas compuestas por 1500 muestras.

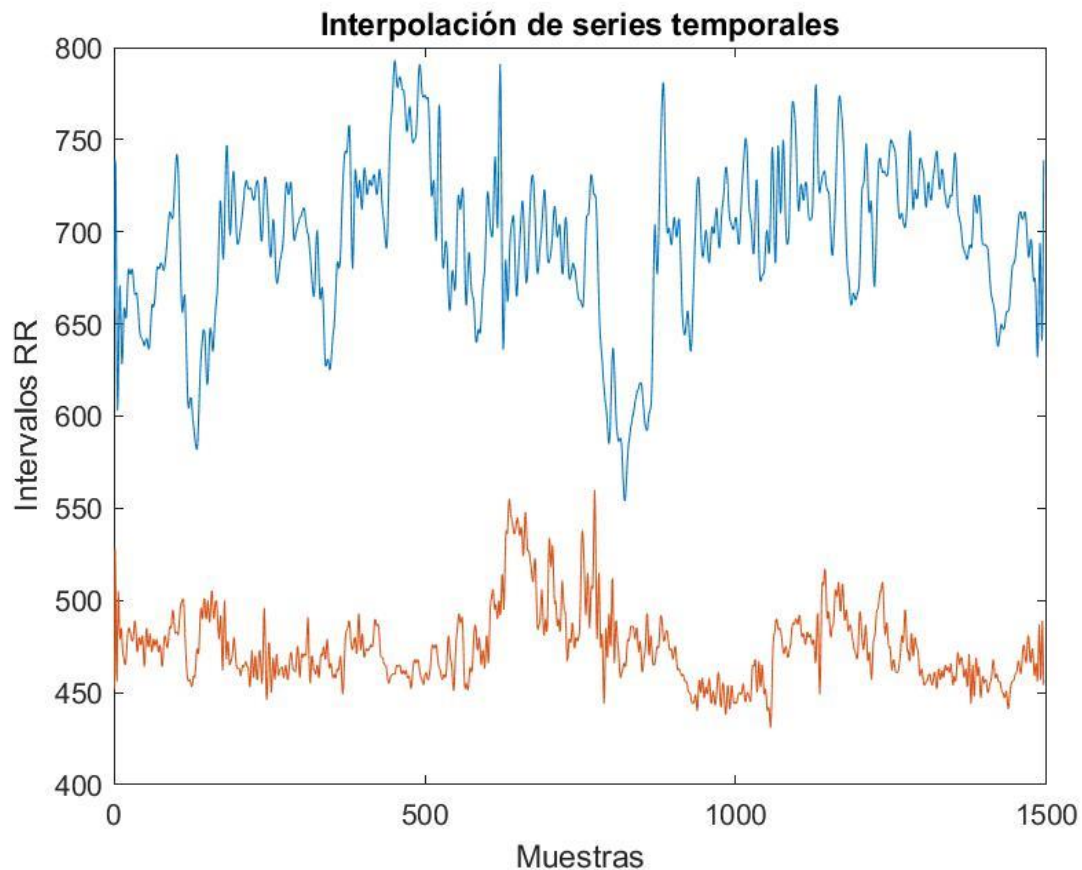


Fig.9.Series temporales posteriores a segmentación, filtrado e interpolación; la señal superior corresponde al segmento de 5 minutos de la señal materna con el filtro adaptativo que eliminó los latidos ectópicos y picos que podrían confundirse con picos RR, la señal inferior corresponde al segmento de la señal fetal con el filtro adaptativo aplicado, ambas con una interpolación tipo spline, resultando en señales con 1500 muestras.

12.3.1 Desarrollo e implementación de HRJSD

El desarrollo del algoritmo de dinámica simbólica conjunta se llevó a cabo en MATLAB. El algoritmo de dinámica simbólica conjunta comprende 5 fases básicas; simbolización, conjuntar en palabras cortas, agrupación en matrices de distribución de palabras y de distribución de patrones de palabras y generación de histogramas como se muestra en la Fig.10.

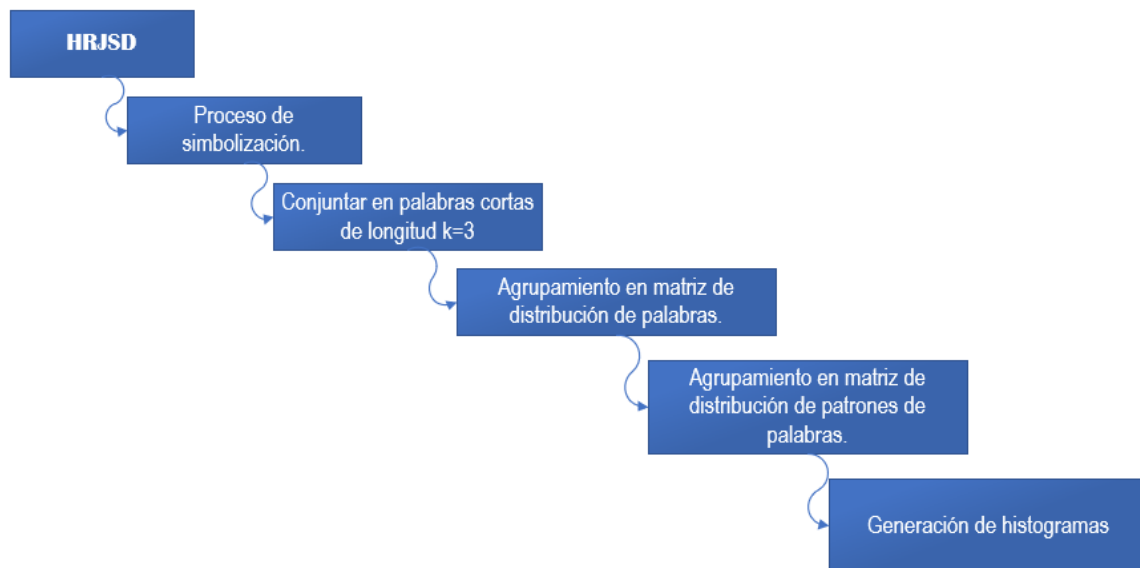


Fig. 10. Fases del Algoritmo de dinámica simbólica conjunta. El algoritmo codifica las series temporales RR maternas y fetales en un proceso de simbolización del cual resulta un vector de símbolo bivariado para cada serie temporal (S_m y S_f), del cual se procedió a conjuntar los símbolos en palabras cortas con longitud de $k=3$. Es decir, tres símbolos por palabra corta, la combinación de palabras cortas estuvo compuesta por palabras presentes maternas y fetales que fueron registradas en la matriz de distribución de palabras, la cual resultó de una longitud de 27×27 , filas para S_m y columnas para S_f . El comportamiento presente y anterior con respecto a la simbolización fue comparado con una familia de 8 patrones de referencia y registrado en una matriz de distribución de patrones de palabras con el mismo método que la matriz de distribución de palabras. Finalmente, se generaron histogramas correspondientes a los datos registrados en las matrices mencionadas anteriormente, las cuales fueron normalizadas a 1 calculando la probabilidad de incidencia de la combinación de palabras y de la combinación de patrones respectivamente.

Las series temporales RR filtradas e interpoladas fueron tomadas para el posterior proceso de simbolización, existe una serie temporal RR materna (MBBI) y una fetal (FBI) Fig.11, por lo que se tuvieron presentes dos vectores de series temporales RR que fueron codificados mediante el proceso de simbolización. A continuación, se describen las etapas del algoritmo de dinámica simbólica conjunta desde el proceso de simbolización hasta la generación de matrices de distribución y generación de histogramas.

12.3.2 Proceso de simbolización (HRJSD)

Las señales previamente filtradas e interpoladas tanto maternas (MBBI) como fetales (FBI), se introducen al algoritmo HRJSD para su codificación.

El proceso de simbolización del HRJSD utiliza tres símbolos para codificar el comportamiento de las señales temporales, de cada vector de series temporales se

evalúa el intervalo de tiempo RR presente y el intervalo de tiempo RR siguiente y se realiza una comparación; si el valor es creciente se codifica con el símbolo “2”, si el valor decrece se codifica con el símbolo “0”, y si el valor no sufre variación se codifica con el símbolo “1” como se muestra en la Fig.11. Esta regla de transformación se muestra a continuación:

$$S_n = \begin{cases} 0: (x_{n+1} - x_n) < -l \\ 1: -l \leq (x_{n+1} - x_n) \leq l \\ 2: (x_{n+1} - x_n) > l \end{cases}$$

La regla de transformación fue aplicada para la serie temporal materna y fetal, resultando en un vector de símbolo bivariado S correspondiente para serie temporal, en este caso, el proceso de simbolización resultó en un vector de símbolo bivariado materno (S_m) y un vector de símbolo bivariado fetal (S_f).

X	MBBI	671	657	638	628	632	645	656	659	...
	FBBI	479	483	485	480	473	470	469	467	...

↓

S	SM	0	0	0	2	2	2	2		...
	SF	2	2	0	0	0	0	0		...

Fig. 11. Proceso de simbolización de HRJSD. X representa las series temporales, donde cada fila hace referencia a cada una de las señales de interés, el proceso de simbolización compara la presente posición de X y la posición siguiente, si la posición siguiente disminuye en comparación con la posición presente, se codifica con “0”, si el valor aumenta se codifica con “2”, si no presenta variación se codifica con “1”. Esta fase da como resultado un vector de símbolo bivariado para cada señal de interés (S).

12.2.3 Concatenación en palabras cortas del vector de símbolo bivariado

Una vez obtenido el vector de símbolo bivariado, este es dividido en palabras cortas de una longitud k , para este estudio en específico se propone utilizar una longitud $k=3$, siguiendo la metodología propuesta por Khandoker y Schulz (33,37).

Los vectores de símbolo bivariado que fueron obtenidos hasta esta parte de algoritmo son S_m (vector de símbolo bivariado materno) y S_f (vector de símbolo bivariado fetal), cada uno de ellos fueron concatenadas en palabras cortas de longitud 3, que

resultaron en 27 diferentes tipos posibles de palabras desde 000 hasta 222 según el proceso de simbolización previo.

Para concatenar las palabras de todo el vector de símbolo bivariado, este fue recorrido en aumentos de un símbolo, a partir de ese aumento se concatenaron las palabras con el símbolo presente, y los dos siguientes como se muestra en la Fig. 12.

12.3.4 Agrupamiento en matriz de distribución de palabras

Las palabras obtenidas del vector de símbolo bivariado fueron agrupadas en una matriz denominada matriz de distribución de palabras, por el número de diferentes tipos de palabras posibles, en este caso 27, el número de posibles combinaciones de tipos de palabras es de 729, 27 para S_f y 27 para S_m , por lo cual la matriz fue de un tamaño de 27×27 .

Cada combinación de tipos de palabras se denota como se muestra a continuación:

$$[S_m(x), S_f(x)]$$

Donde $S_m(x)$ corresponde a la palabra corta de longitud 3 obtenida del vector de símbolo bivariado materno y $S_f(x)$ a la palabra corta obtenida del vector de símbolo bivariado fetal.

La matriz de distribución de palabras contuvo los posibles tipos de palabras para S_f en las filas y las de S_m en las columnas, por lo que se buscó la palabra corta presente en $S_f(x)$ en las filas y $S_m(x)$ en las columnas como se muestra en la Fig. 12, esta posición fue en la cual se acumuló la combinación de tipos de palabras presente.

S	SM	0	0	0	2	2	2	2	0	...
	SF	2	2	0	0	0	0	0	0	...

Wn	000	002	010	...	200	201	...	210	220	...	222
000											
002											
010											
...											
200											
201											
...											
210											
220											
...											
222											

Fig. 12. Conjuntos de palabras cortas y agrupamiento en matriz de distribución de palabras. El vector de símbolo bivariado fue conjuntado en palabras cortas de longitud 3 (3 símbolos por palabra) a partir de la posición 1 del vector que fue la posición de referencia de inicio del conjunto de los símbolos para la formación de la palabra presente, la combinación presente de palabras del vector materno y fetal fue registrada en la matriz de distribución de palabras, en las filas se buscó la palabra correspondiente según el vector materno y en las columnas la palabra que corresponda según el vector fetal. El siguiente conjunto de palabras se tomó aumentando la posición de referencia del vector de símbolo bivariado en 1, tomando como conjunto la posición aumentada y las dos siguientes.

Las matrices de distribución de palabras resultantes se normalizaron a 1 al terminar de registrar las veces de aparición de cada una de las combinaciones de palabras fetales y maternas posibles. La normalización de las matrices se realizó tomando en cuenta la probabilidad más grande de aparición con referencia en la siguiente expresión:

$$z_i = (x_{(i,j)} - \text{mínimo}(x)) / (\text{máximo}(x) - \text{mínimo}(x))$$

Dónde z_i corresponde al valor normalizado de la matriz en cuestión, x corresponde a la matriz en cuestión que se normalizó, $x_{(i,j)}$ corresponde al valor presente de la matriz.

A partir de la matriz resultante normalizada a 1 se generó un histograma de distribución de palabras como el que se muestra en la Fig.13. Cada una de las barras del histograma corresponde a la probabilidad de ocurrencia normalizada de la combinación de palabra fetal y materna correspondiente

Histograma de distribución de palabras

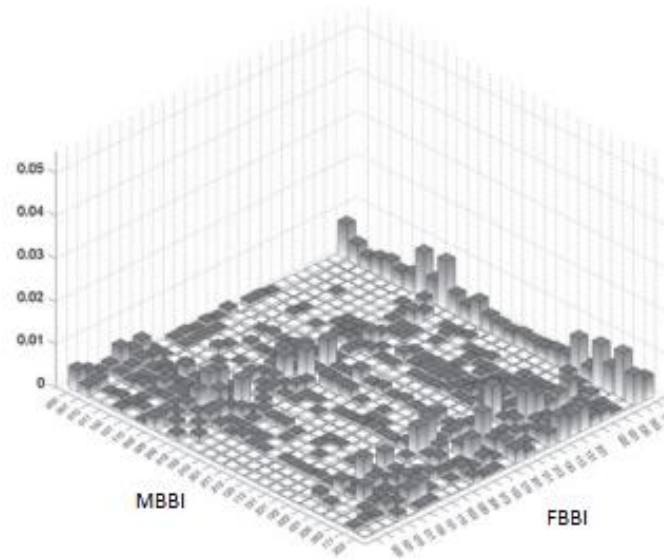


Fig.13. Histograma resultante de la matriz de distribución de palabras normalizada. Modificado de (37)

12.3.5 Agrupamiento en matriz de distribución de patrones de palabras.

Los tipos de palabras individuales, a su vez fueron agrupadas en 8 familias de patrones según sea el caso, dichas familias representan diferentes patrones de interacciones entre las ramas del sistema, las definiciones de las familias de patrones se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición de familias de patrones de HRJSD	
Familia	Detalles
E0	No hay variación en la palabra, conformada con 3 símbolos de tipo "0" (000)
E1	No hay variación en la palabra, que consta de 3 símbolos "1" (111)
E2	No hay variación en la palabra, conformada de 3 símbolos del tipo "2" (222)
LU1	Una variación de la palabra consiste en dos símbolos diferentes con un comportamiento de aumento (122, 022, 112, 221, 220, 211, 121, 212)
LD1	Una variación de la palabra, que consiste en dos símbolos diferentes con un comportamiento de decremento (011, 001, 002, 110, 100, 200, 010, 101)

LA1	Una variación en la palabra, que consiste en dos símbolos diferentes alternados del tipo “0” y “2” con un comportamiento creciente-decreciente (020, 202)
P	Tres variaciones en la palabra, que consiste en tres símbolos de diferente tipo con comportamiento de pico (120, 201, 210)
V	Tres variaciones en la palabra, que consiste en tres símbolos de diferente tipo con comportamiento de “valle” (021, 102, 012).

El comportamiento de las palabras resultantes de conjuntar el vector de símbolo bivariado es comparado con el comportamiento que presenta cada una de las familias de patrones, la combinación de familias de patrones se representó como;

$$[Wf(x), Wm(x)]$$

Donde Wm se refiere a la familia de patrones cuyo comportamiento concuerda con la palabra presente resultante de Sm , mientras que Wf la familia de patrones que concuerda con el comportamiento de la palabra presente resultante de Sf .

La combinación de familia de patrones fue registrada en una matriz de distribución de familia de patrones, la cual tuvo un tamaño de 8x8 según el total de familias de patrones posibles, lo cual dio lugar a 64 posibles patrones de acoplamiento.

Cada uno de los códigos del vector de símbolo bivariado fue comparado con las 8 posibles familias de patrones y caracterizado con una de ellas, la comparación fue realizada mediante la combinación de palabra materna y fetal, el registro de dicha caracterización fue guardado en una matriz de distribución de patrones de palabras cuya representación se muestra en la Fig.14, en la cual se pueden observar 8 posibles familias de patrones maternas y 8 fetales, cada una de las barras del histograma representa la probabilidad de ocurrencia de cada una de las posibles combinaciones de palabras (materna y fetal).

Histograma de distribución de patrones de palabras

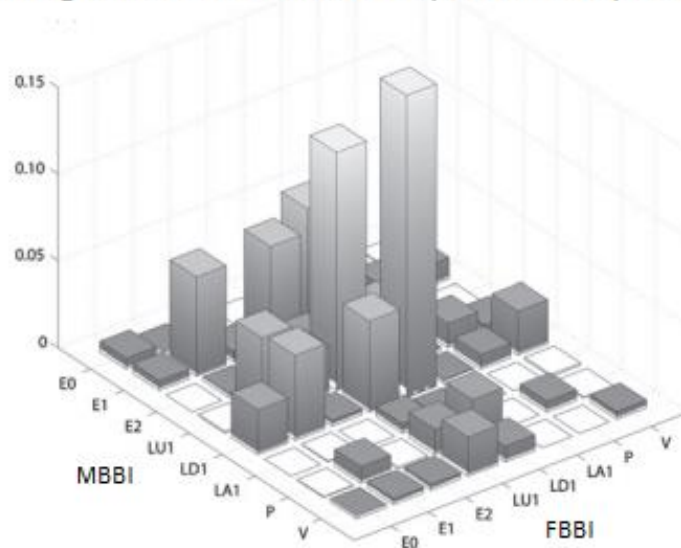


Fig.14. Histograma de familias de patrones de palabras. Los ejes de dicho histograma corresponden a los patrones en los que fueron clasificadas las palabras del vector de símbolo bivariado materno y fetal según corresponda. El histograma es producto de la matriz de distribución de patrones de palabras con probabilidades de ocurrencia normalizadas, dicha probabilidad de ocurrencia se representa como las barras presentes en cada histograma. Modificado de (37)

12.3.6 Generación de histogramas de combinación de símbolos

Al término del registro de las combinaciones de tipos de palabras en la matriz de distribución de palabras, se calculó la probabilidad de ocurrencia para cada combinación y estas probabilidades fueron normalizadas a 1, el mismo método se llevó a cabo con la matriz de distribución de familias de patrones, con probabilidades normalizadas a 1.

Las probabilidades normalizadas quedaron registradas en las matrices de distribución con los cuales se generaron histogramas como el que se muestra en la Fig.15, se obtuvieron dos histogramas diferentes, uno de distribución de palabras y un histograma de distribución de familia de patrones.

Los dos diferentes histogramas obtenidos del algoritmo se muestran en la Fig.15.

Histogramas promedio de distribución de patrones de palabras

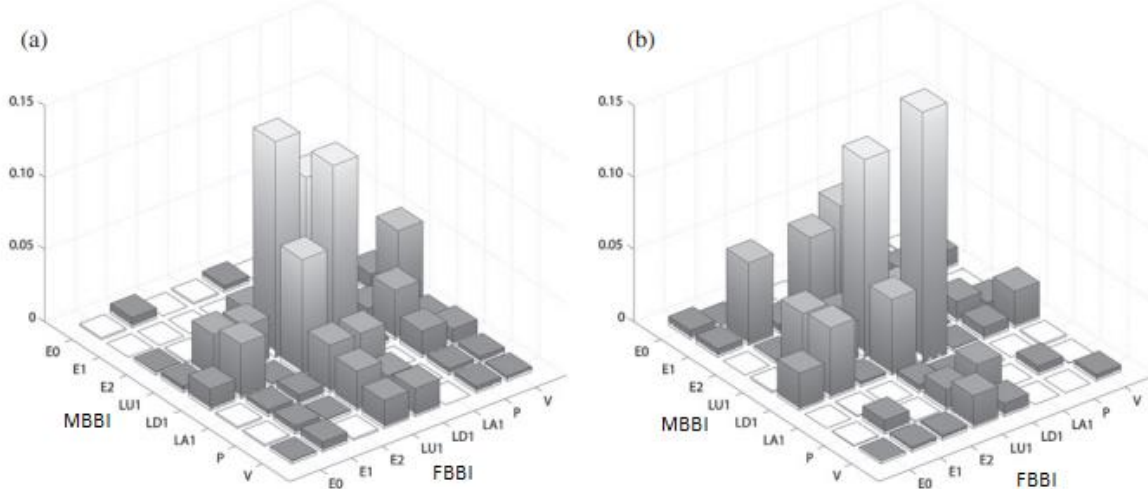


Fig.15. Histogramas promedio obtenidos de la matriz de distribución de patrones de palabras, a) Histograma de distribución promedio de patrones de palabras del grupo a término. b) Histograma de distribución promedio de patrones de palabras del grupo pretérmino. Modificado de (37)

12.3.7 Cuantificación del acoplamiento mediante el cálculo de entropía de Shannon

Se realizó el cálculo de la entropía de Shannon de la matriz de distribución de palabras y de la familia de distribución de patrones de palabras, el resultado son dos valores de entropía para cada una de las señales seleccionadas.

El cálculo se realiza mediante la siguiente expresión:

$$Sum = - \sum_{i=1}^{27} P(wf_{(i,j)}) - \log P(wf_{(i,j)})$$

Donde P representa la probabilidad de aparición y wf la posición de la matriz que fue siendo utilizada para el cálculo (matriz de distribución de patrones o matriz de distribución de familia de patrones)

12.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico para este estudio se llevó a cabo en el software de GraphPad Prism Version 8.04 (La Jolla, California, EE.UU), en el cual se verificó como primer paso la normalidad de los datos a través de la prueba de Shapiro-Wilk, en caso de que se presentara una distribución normal se utilizó la prueba T de student, en caso

contrario se utilizó la prueba Man-Whitney test, ambos utilizando el software mencionado anteriormente. Los datos analizados estadísticamente entre término y pretérmino fueron los datos clínicos de la madre y del recién nacido, el valor de entropía de Shannon global de las matrices de distribución de palabras, las probabilidades de ocurrencia promedio de las matrices de distribución de familia de patrones (análisis HRJSD) y el valor global de la entropía de Shannon de las matrices de distribución de familia de patrones. Se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0.05$.

13. Implicaciones éticas

La base de datos utilizada para esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” adquirida el 16 de octubre de 2018 con el número de investigación 2018-10-607.

16. Resultados

16.1 Características de la madre y recién nacido de grupo a término y grupo pretérmino.

Al aplicar los criterios de inclusión estipulados, para el grupo de parto a término se analizaron 25 señales (39.09 ± 1.19 semanas de gestación promedio y edad de la madre de 21.59 ± 4.69), por otro lado, para el grupo pretérmino se analizaron 18 señales (35.5 ± 1.27 semanas de gestación promedio y edad de la madre de 23.25 ± 5.82). Las características clínicas maternas y del neonato se especifican en la Tabla 2, en la cual se puede observar las características clínicas con diferencias significativas entre ambos grupos, tal es el caso de las semanas de gestación (término 39.09 ± 1.19 y pretérmino 35.5 ± 1.27) con ($p < 0.0001$) y la talla del recién nacido (término 49.66 ± 4.15 y pretérmino 47.39 ± 5.78) con ($p = 0.0206$), el resto de las características clínicas, no muestran diferencias significativas aparentes.

Tabla 2. Características clínicas maternas y del neonato			
Característica	Término	Pretérmino	P
	(n=25)	(n=18)	
Edad de la madre (años)	21.59 ± 4.69	23.25 ± 5.82	0.388
Peso de la madre (kg)	61.9 ± 9.29	66.56 ± 11.52	0.2087
Semanas de gestación	39.09 ± 1.19	35.5 ± 1.27	<0.0001
IMC de la madre	25.78 ± 4.17	25.56 ± 3.63	0.3609
Talla del recién nacido	49.66 ± 4.15	47.39 ± 5.78	0.0206
APGAR 1 minuto	7.52 ± 2.25	7.94 ± 1.11	0.8754
APGAR 5 minutos	8.42 ± 0.96	8.18 ± 0.98	0.4435
Perímetro Cefálico (cm)	34.02 ± 2.12	32.83 ± 1.92	0.0741

16.2 Entropía de Shannon

Los valores resultantes del cálculo de entropía de Shannon se muestran en la Fig .16, se puede observar que los valores de entropía de Shannon resultantes de la matriz de distribución de patrones, Fig.16.a) (término 4.66 ± 2.124 , pretérmino 4.80 ± 1.92) son menores en comparación con los valores de entropía obtenidos de la matriz de distribución de palabras Fig. 16 b) (término 3.13 ± 0.08 , pretérmino 3.18 ± 0.09). Para los valores de entropía de Shannon resultado $p= 0.0594$ según la prueba de Mann-Whitney (distribución normal), por lo que no se considera una tendencia de significancia, por otro lado, para los valores de entropía de Shannon de la matriz de distribución de patrones de palabras resultó $p= 0.0373$ según la prueba T de Student (distribución no normal), lo cual considera la presencia de diferencias significativas entre ambos grupos (*).

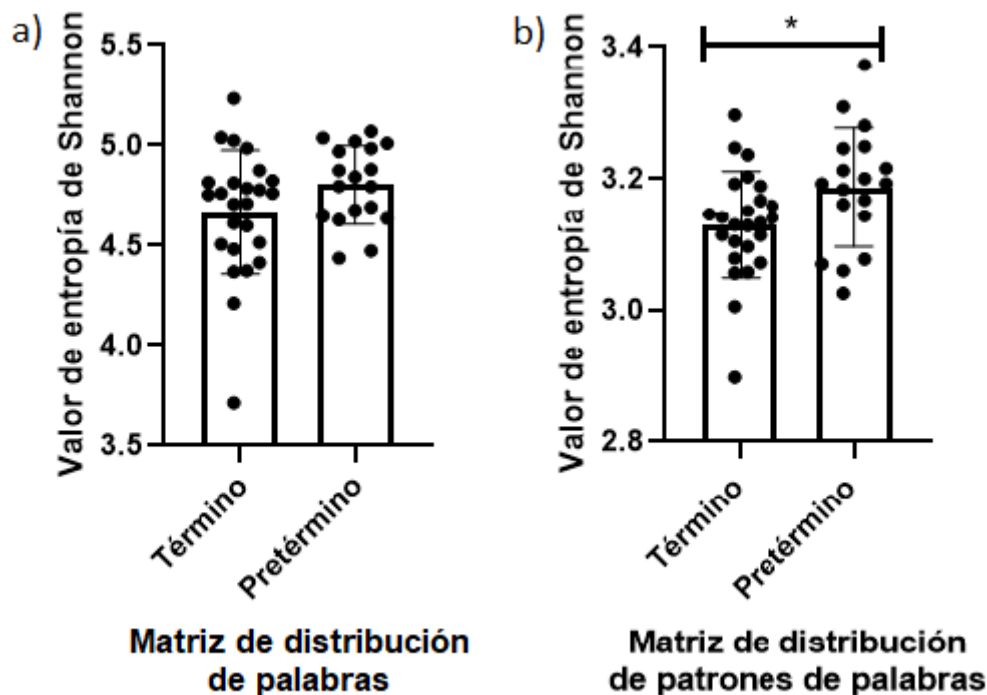


Fig.16 Entropía de Shannon. a) Valores de entropía de Shannon de la matriz de distribución de palabras $p=0.059$ según prueba de Mann-Whitney, b) Valores de entropía de la matriz de distribución de familias de patrones, presenta diferencias significativas ($*p=0.037$) según la prueba *T* de Student

16.2. Cálculo de matrices de distribución de patrones promedio

La matriz promedio de distribución de palabras y de distribución de patrones para cada grupo (termino y pretérmino), la cual se muestra en la Tabla 3 y Tabla 4 respectivamente.

Tabla 3. Matriz promedio de distribución de patrones (Término)								
FBB/MBBI	E0	E1	E2	LU1	LD1	LA1	P	V
E0	0.0423 ± 0.0233	0.0004 ± 0.0006	0.0417 ± 0.0222	0.0248 ± 0.0111	0.0239 ± 0.0109	0.0002 ± 0.0004	0.0027 ± 0.0018	0.0024 ± 0.0016
E1	0.0064 ± 0.0063	0.0003 ± 0.0006	0.0063 ± 0.0048	0.0030 ± 0.0031	0.0030 ± 0.0030	2.683e-005 ± 0.0002	0.0004 ± 0.0007	0.0004 ± 0.0007
E2	0.0410 ± 0.020	0.00027 ± 0.0005	0.0412 ± 0.0225	0.0225 ± 0.0084	0.023 ± 0.0102	8.048e-005 ± 0.0002	0.0022 ± 0.0017	0.0027 ± 0.0017
LU1	0.0878 ± 0.0165	0.0009 ± 0.0010	0.083 ± 0.015	0.0495 ± 0.0077	0.0509 ± 0.0131	0.0003 ± 0.00058	0.0068 ± 0.0035	0.0053 ± 0.0030
LD1	0.0970 ± 0.0173	0.0014 ± 0.0016	0.0900 ± 0.0160	0.0538 ± 0.0128	0.0567 ± 0.0133	0.0004 ± 0.0005	0.0062 ± 0.0029	0.0064 ± 0.0029
LA1	0.0016 ± 0.0015	2.683e-005 ± 0.0001	0.0015 ± 0.0013	0.0007 ± 0.0009	0.0009 ± 0.0008	0.000 ± 0.000	5.366e-005 ± 0.00019	0.0001 ± 0.0003
P	0.0153 ± 0.0050	0.0030 ± 0.0006	0.0159 ± 0.0047	0.0092 ± 0.0048	0.0102 ± 0.0041	5.366e-005 ± 0.0002	0.0008 ± 0.0008	0.0012 ± 0.0010
V	0.0180 ± 0.0059	0.0002 ± 0.0004	0.0156 ± 0.0051	0.0093 ± 0.0038	0.0093 ± 0.0038	2.683e-005 ± 0.0001	0.0013 ± 0.0014	0.0016 ± 0.0012

Tabla 4. Matriz promedio de distribución de patrones (Pretérmino)								
FBBI/MBBI	E0	E1	E2	LU1	LD1	LA1	P	V
E0	0.037 ± 0.010	0.0012 ± 0.002	0.037 ± 0.012	0.022 ± 0.001	0.025 ± 0.012	0.00015 ± 0.0002	0.0033 ± 0.0023	0.0032 ± 0.0017
E1	0.0062 ± 0.0032	0.0004 ± 0.0009	0.0058 ± 0.0049	0.0044 ± 0.0040	0.004099 ± 0.003357	0.000 ± 0.000	0.00056 ± 0.0010	0.0005 ± 0.0008
E2	0.0370 ± 0.0120	0.0013 ± 0.0031	0.033 ± 0.0095	0.022 ± 0.0096	0.0230 ± 0.0227	0.0001 ± 0.0003	0.0028 ± 0.0019	0.0031 ± 0.0021
LU1	0.0897 ± 0.0185	0.0022 ± 0.0020	0.0811 ± 0.0172	0.0514 ± 0.0089	0.0542 ± 0.0108	0.0003 ± 0.0004	0.0074 ± 0.0031	0.0079 ± 0.0040
LD1	0.096 ± 0.019	0.0026 ± 0.0030	0.0898 ± 0.0204	0.0557 ± 0.0096	0.0580 ± 0.0103	0.0006 ± 0.0007	0.0071 ± 0.0035	0.0075 ± 0.0040
LA1	0.0018 ± 0.0017	3.726e-005 ± 0.0001581	0.0014 ± 0.0013	0.0010 ± 0.0015	0.0010 ± 0.0013	0.000 ± 0.000	0.0002 ± 0.0003	0.00015 ± 0.0005
P	0.0170 ± 0.0063	0.00045 ± 0.0006	0.0146 ± 0.0052	0.0098 ± 0.0034	0.0093 ± 0.0036	3.726e-005 ± 0.0002	0.0011 ± 0.0008	0.0012 ± 0.001
V	0.017 ± 0.0048	0.0007 ± 0.0007	0.016 ± 0.0053	0.0094 ± 0.0023	0.0104 ± 0.0034	1.916e-005 ± 0.0001	0.0015 ± 0.0015	0.0015 ± 0.0012

16.3 Histogramas promedio de grupo a término y grupo pretérmino

Los histogramas correspondientes a cada una de las matrices, histograma de matriz de distribución de patrones del grupo a término Fig.17 a) y del grupo pretérmino Fig. 17 b).

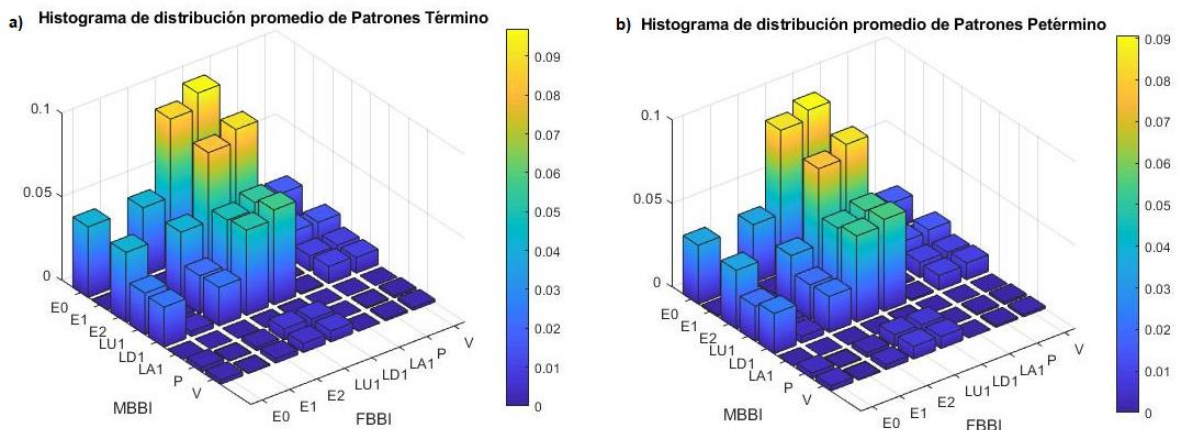


Fig.17. a) Histograma de distribución de patrones de palabras del grupo a término. b) Histograma de distribución de patrones de palabras del grupo pretérmino.

De forma visual se pueden observar diferencias entre ambos histogramas principalmente en la probabilidad de ocurrencia de los patrones situados al centro del histograma, tal es el caso de la combinación [LU1, V] el cual hace referencia a una disminución lenta de fcm y variaciones en fcf, [E2, V] como referencia aumentos

fuertes de fcm y variaciones de fcf y [E0, V.] el cual hace referencia a disminuciones fuertes de fcm y variaciones de fcf.

16.3 Cuantificación de histogramas mediante análisis estadístico

Tabla 5. Patrones con alta probabilidad de ocurrencia.			
<i>Parto a término</i>		<i>Parto pretérmino</i>	
Patrones	Prob. de ocurrencia	Patrones	Prob. de ocurrencia
E0-LD1	0.09704 ± 0.01731	E0-LD1	0.09576 ± 0.01897
E2-LD1	0.09006 ± 0.01601	E0-LU1	0.08972 ± 0.0185
E0-LU1	0.08781 ± 0.01652	E2-LD1	0.08976 ± 0.02036
E2-LU1	0.08255 ± 0.01467	E2-LU1	0.08112 ± 0.01724
LD1-LD1	0.05677 ± 0.01335	LD1-LD1	0.05801 ± 0.01032

El análisis estadístico arrojó 4 combinaciones de familias de patrones con diferencias significativas ($p < 0.05$).

Se encontraron diferencias significativas en la combinación de familias de patrones [LU1-E1], Fig.18 con $p = 0.0377$ (*) según la prueba de Mann-Whitney, dicho patrón identifica una dinámica entre variaciones lentas de fcm y la estabilidad de fcf.

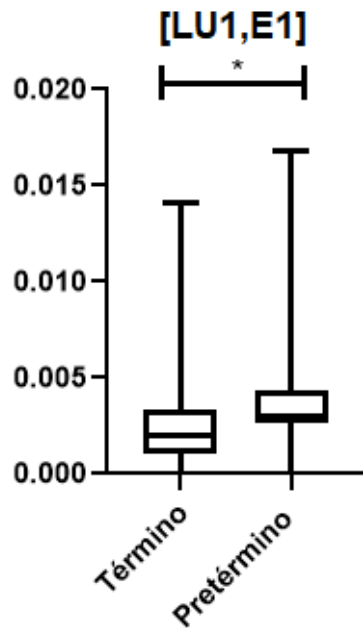


Fig.18. Comparación de la combinación de familias de patrones [LU1, E1] con $p=0.0377$ (*) según la prueba de Mann-Whitney.

La combinación de familias de patrones [E1, LU1] fue la segunda en presentar diferencias significativas, en este caso hay una relación inversa en cuanto a la caracterización de los patrones con respecto a la combinación anterior. Se presentaron diferencias más evidentes con un valor $p=0.0071$ (**) Fig.19, representando una dinámica entre estabilidad de fcm y variaciones lentas de fcf.

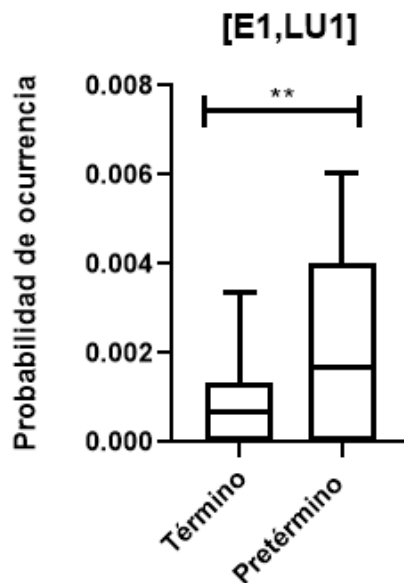


Fig.19. Comparación de la combinación de familias de patrones [E1, LU1] con $p=0.0071$ (**) según la prueba T de Student.

Se observaron diferencias significativas con $p=0.0281$ (*) en la combinación [V, LU1] Fig.20 según la prueba de Mann-Whitney, patrón que hace alusión a una dinámica entre aumentos a corto plazo de fcm y variaciones lentas de fcf.

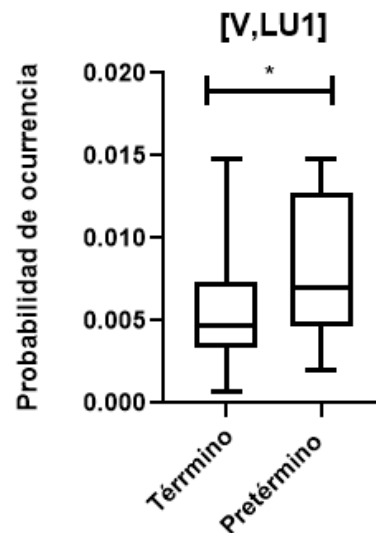


Fig.20. Comparación de la combinación de familias de patrones [V, LU1] con $p=0.0281$ (*) según la prueba de Mann-Whitney.

La última combinación de patrones en presentar diferencias significativas fue [E1, V] con $p=0.0123$ (*) según la prueba de Mann-Whitney Fig. 21, dicho patrón describe la dinámica entre aumentos a corto plazo de FCm y variaciones lentas de FCf.

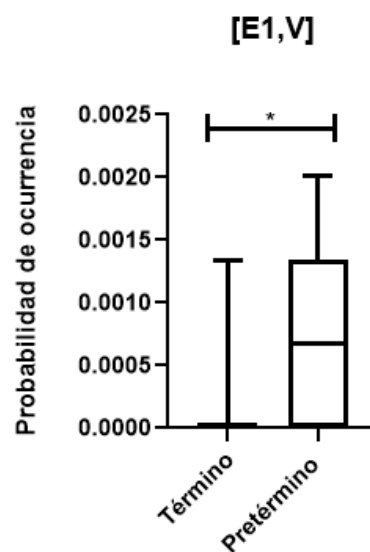


Fig.21. Comparación de la combinación de familias de patrones [E1, V] con $p=0.0123$ (*) según la prueba de Mann-Whitney.

17. Discusión

Investigaciones previas han demostrado que existe una dinámica menos irregular traducida en un mayor acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo (35). Los resultados obtenidos en el presente estudio arrojan la existencia de un acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal en ambos grupos (trabajo de parto a término y pretérmino). Sin embargo, se detectaron valores menores de entropía de Shannon de manera global en la matriz de distribución de la familia de patrones de palabras en el grupo de trabajo de parto a término comparado con la de pretérmino (Figura 16b). La entropía de Shannon presenta una relación inversa con el acoplamiento de las series temporales, es decir, a menores valores de entropía de Shannon mayor será el acoplamiento entre las series RR (35), según lo anterior, el grupo de parto a término presenta un mayor acoplamiento de las series temporales al arrojar un valor de entropía de Shannon menor (4.66 ± 2.124) al valor del grupo de parto pretérmino. (4.80 ± 1.92).

De manera interesante, la cuantificación mediante la entropía de Shannon de la matriz promedio de palabras no presentó diferencias significativas entre ambos grupos a través del algoritmo de JSD (Figura 16a, $p=0.059$). Por otro lado, al aplicar el algoritmo de HRJSD para crear la matriz de distribución promedio de familia de patrones, sí se presentó una diferencia de significativa entre los grupos (Figura 16b, $p=0.037$). Si bien es cierto el valor de la entropía está relacionado con el acoplamiento entre series temporales por lo cual se esperaría un valor menor en el grupo que presente mayor acoplamiento, sin embargo, la diferencia entre valores de ambos grupos debería considerarse significativa para concluir que existe un acoplamiento considerablemente mayor e uno de los grupos, en el caso de la matriz de distribución de palabras no se observó este comportamiento, lo cual puede deberse a la redundancia de datos y falta de diferenciación de los mismos con la simple codificación, lo anterior da pauta de las ventajas del algoritmo HRJSD para la diferenciación del acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal frente a su contraparte JSD gracias a la clasificación de las series temporales en familias de patrones.

Tanto el grupo de trabajo de parto a término como el grupo de parto pretérmino presentan un acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal caracterizado por

aumentos fuertes de FCm y un aumento lento de FCf [E0,LD1] (Tabla 5), siendo dichos patrones aquellos que registraron una mayor probabilidad de ocurrencia en ambos grupos, sin embargo se presenta una mayor incidencia en el grupo pretérmino, pero sin ser suficiente para representar una diferencia significativa en dicho índice extraído de la HRJSD. La combinación de patrones [E0,LD1] es concordante con la fisiología de parto, más específicamente con la dinámica de frecuencia materno-fetal provocado por la actividad uterina. De igual manera, el aumento de FCm es debido al aumento de gasto cardiaco provocado por las contracciones uterinas fuertes (24), y un aumento de FCf más lento. Según reportes de Tepechín-Castro (35), este podría ser uno de los comportamientos observados como segmentos de aceleraciones maternas, seguidas por periodos de aceleraciones fetales. Asimismo, el comportamiento de la FC corresponde a la forma en que el feto afronta la actividad uterina, aumentando la carga de volumen sistólico que pasa al feto y provocando un aumento de la FCf (24), este comportamiento se observa en la combinación de patrones característicos de ambos grupos, en la cual, el feto responde al aumento de la fcm (E0) con aumentos lentos de fcf (LD1).

El acoplamiento con el cual se caracteriza el grupo de trabajo de parto pretérmino está basado principalmente en patrones identificados entre variaciones lentas de FCm y la estabilidad de FCf [LU1-E1] (Figura 18). Curiosamente, la misma combinación de patrones invertidos presentó diferencias significativas, siendo las variaciones lentas de FCf y la estabilidad de la FCm [E1-LU1] (Figura 19). Asimismo, se observan diferencias en el grupo pretérmino entre la estabilidad de la FCm y los aumentos a corto plazo de frecuencia cardiaca fetal [E1,V] (Figura 21), y una mayor probabilidad entre las variaciones lentas de FCf y aumentos a corto plazo de FCm [V, LU1] (20).

Se ha propuesto al acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal como un marcador de bienestar fetal basado en la respuesta del feto para responder a estímulos externos. Los patrones encontrados como característicos del grupo de trabajo de parto pretérmino muestran un acoplamiento contrario al descrito en estudios anteriores, en los cuales se describe un acoplamiento donde la dinámica de FCm es detonante para la FCf tanto en aceleraciones como desaceleraciones de esta (23,30,39). En el trabajo de parto, uno de los factores principales a considerar es el aumento de las contracciones uterinas, las cuales aumentan la FCm tienen un efecto similar en la FCf (24), así mismo, el efecto de la respiración, estrés, dolor y esfuerzo,

son factores que tienen efectos en la FCm. Los tipos de acoplamiento que se detectan cómo característicos del grupo de trabajo de parto pretérmino podrían estar asociados a un desequilibrio en el mecanismo de adaptación debido a la acción dominante de sistema nervioso simpático sobre el parasimpático de los fetos (23) y con ello una posible incapacidad de reaccionar a estímulos externos y manejar la sobrecarga generada por las contracciones uterinas en trabajo de parto activo por el nivel de madurez del sistema nervioso autónomo (46).

18. Conclusión

El Algoritmo de Dinámica Simbólica Conjunta de Alta Resolución (HRJSD) es una herramienta útil para eliminar redundancias al codificar las series temporales RR y con ello para una diferenciación acertada de los datos mediante el cálculo de la Entropía de Shannon.

Los resultados obtenidos indican que ambos grupos presentan una respuesta autonómica similar en el trabajo de parto, sin embargo, las diferencias sutiles encontradas mediante los patrones de familia de palabras apuntan que los fetos prematuros de semanas de gestación entre 32-36 podrían mostrar una incapacidad para responder a estímulos externos y al manejo de la sobrecarga de volumen sistólico, consecuencia de la presencia de contracciones fuertes en trabajo de parto activo. Este efecto se atribuye a la inmadurez del sistema nervioso autónomo que presentan los fetos prematuros en dicha edad gestacional.

De manera global, se encontró que existe un menor acoplamiento del ritmo cardiaco materno fetal medido por la entropía de Shannon en el trabajo de parto prematuro comparado contra el trabajo de parto a término. Esto se asocia a que la FC tanto de la madre como la del feto reaccionan de manera más acoplada a las contracciones uterinas del trabajo de parto a término respecto al grupo de trabajo de parto pretérmino. De igual manera, se especula que el menor nivel de maduración del sistema nervioso autónomo fetal, junto con el alto estrés materno en el trabajo de parto prematuro podrían, ocasionar este resultado en presencia de la actividad uterina del trabajo de parto.

Un estudio de la respuesta autonómica en trabajo de parto con fetos prematuros graves podría arrojar resultados más puntuales con relación a los patrones de acoplamiento particulares asociados a la madurez específica del SNA fetal.

Bibliografía

1. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences; 2011. 4264 p.
2. Marieb N. Elaine. El nacimiento. En: Anatomía y Fisiología Humana. 9º Edición. Pearson; p. 569-71.
3. Martini FH, Bueno del Romo N. Atlas de anatomía. 6ata Edición. Madrid: Addison-Wesley Iberoamericana España; 2004. 760-763 p.
4. Cabrera JAC, Troncoso CAR. Manual Obstetricia y Ginecología. Octava Edición. 2017;624.
5. Langman_Embriologia_Medica_14e.pdf.
6. Ceccaldi PF, Lamau MC, Poujade O, Mougél L, Ducarme G, Davitian C, et al. Fisiología del inicio espontáneo del trabajo de parto. EMC - Ginecol-Obstet. junio de 2013;49(2):1-13.
7. Torres Torija Luis Espinosa. Determinismo del trabajo de parto. En: Parto: Mecanismo, clínica y atención. 2º Edición. El Manual Moderno; 2009.
8. Parker, V.J., P.C. Arck & A.J. Douglas. Reciprocal brain–body neuro–endocrine–immune interactions: role in maintaining pregnancy. Adv Neuroimmune Biol. 2:111-23.
9. Reyes-Lagos JJ, Ledesma-Ramírez CI, Pliego-Carrillo AC, Peña-Castillo MÁ, Echeverría JC, Becerril-Villanueva E, Pavón L, Pacheco-López G. Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process. Ann N Y Acad Sci. 2019;1437(1):22-30.
10. Kota S, Gayatri K, Jammula S, Kota S, Krishna SVS, Meher L, et al. Endocrinology of parturition. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):50.
11. Sadler T.W. Langman Embriología Médica. 14º Edición. Wolters Kluwer; 2007. 180-215 p.
12. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. Science. 15 de agosto de 2014;345(6198):760-5.
13. Edmonds K. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology. John Wiley & Sons; 2008. 750 p.
14. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG Int J Obstet Gynaecol. abril de 2003;110:30-3.
15. Piras, M., Fanos, V., Ravarino, A., Marcialis, M. A., Vinci, L., Pintus, M. C., & Faa, G. Fetal programming of Parkinson's and Alzheimer's diseases: the role of epigenetic factors. JPNIM. 2014;3(2).
16. Scafidi, J., Fagel, D. M., Ment, L. R., & Vaccarino. Modeling premature brain injury and recovery. International Journal of Developmental Neuroscience. 2009;27(8):863-71.
17. Castillo P, Ledesma Ramírez C, Reyes-Lagos J, Pacheco-López G. Interacciones electrofisiológicas, autonómicas e inmunológicas durante el trabajo de parto: análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y del electrohisterograma como indicadores de inflamación. En 2019. p. 45-75.

18. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*. 16 de septiembre de 2014;130(12):1003-8.
19. Söhnchen N, Melzer K, Tejada BM de, Jastrow-Meyer N, Othenin-Girard V, Irion O, et al. Maternal heart rate changes during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. octubre de 2011;158(2):173-8.
20. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin*. agosto de 2012;30(3):317-29.
21. Nageotte MP. Fetal heart rate monitoring. *Semin Fetal Neonatal Med*. junio de 2015;20(3):144-8.
22. Cunningham FG, Williams JW. *Obstetricia*. 24^a Edición. México: McGraw-Hill; 2019.
23. H Khandoker A, Schulz S, Kimura Y, Palaniswami M, Voss A. Investigating Maternal-Fetal Heart Rate Coupling by High Resolution Joint Symbolic Dynamics. *IEEE*. 2014;441-4.
24. Sletten, J., Kiserud, T., & Kessler, J. Effect of uterine contractions on fetal heart rate in pregnancy: a prospective observational study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2016;85(10):1129-1135.
25. Ortigosa J, Reigal RE. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: INVESTIGACIÓN Y APLICACIONES PRÁCTICAS PARA EL CONTROL DE LOS PROCESOS ADAPTATIVOS EN EL DEPORTE. 2018;13:11.
26. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 1 de diciembre de 2006;44(12):1031-51.
27. Hurtado-Sánchez MF, Pérez-Melero D, Pinto-Ibáñez A, González-Mesa E, Mozas-Moreno J, Puertas-Prieto A. Characteristics of Heart Rate Tracings in Preterm Fetus. *Medicina (Mex)*. 25 de mayo de 2021;57(6):528.
28. Ivanov PCh, Ma QDY, Bartsch RP. Maternal-fetal heartbeat phase synchronization. *Proc Natl Acad Sci*. 18 de agosto de 2009;106(33):13641-2.
29. Matsuda Y, Maeda T, Kouno S. The critical period of non-reassuring fetal heart rate patterns in preterm gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. enero de 2003;106(1):36-9.
30. H. Khandoker A, M. Al-Angari H, Voss A, Schulz S, Kimura Y, 1 Biomedical Engineering Department, Khalifa University of Science, Technology and Research, Abu Dhabi, UAE, et al. Quantification of maternal-fetal cardiac couplings in normal and abnormal pregnancies applying high resolution joint symbolic dynamics. *Math Biosci Eng*. 2020;17(1):802-13.
31. Amorim-Costa, C., Costa-Santos, C., Ayres-de-Campos, D., & Bernardes, J. Longitudinal evaluation of computerized cardiotocographic parameters throughout pregnancy in normal fetuses: a prospective cohort study. Amorim-Costa, C, Costa-Santos, C, Ayres-de-Campos, D, & Bernardes, J (2016) Longitudinal evaluation of computerized cardiotocographic parameters throughout pregnancy in normal fetuses: a prospective cohort study *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 95(10), 1143–1152 doi:10.1111/aogs.12932. 2016;95(10):1143-52.
32. May LE, Knowlton J, Hanson J, Suminski R, Paynter C, Fang X, et al. Effects of Exercise During Pregnancy on Maternal Heart Rate and Heart Rate Variability. *PM&R*. julio de 2016;8(7):611-7.

33. Khandoker AH, Marzbanrad F, Voss A, Schulz S, Kimura Y, Endo M, et al. Analysis of maternal–fetal heart rate coupling directions with partial directed coherence. *Biomed Signal Process Control*. septiembre de 2016;30:25-30.
34. Van Leeuwen P, Geue D, Thiel M, Cysarz D, Lange S, Romano MC, et al. Influence of paced maternal breathing on fetal-maternal heart rate coordination. *Proc Natl Acad Sci*. 18 de agosto de 2009;106(33):13661-6.
35. Tepichín-Castro CA, Ledesma-Ramírez CI, Peña-Castillo MÁ, Pacheco-López G, Echeverría JC, Reyes-Lagos JJ. Joint symbolic dynamics identifies differences in the maternal-fetal cardiac coupling between nonlaboring and laboring women. *Biomed Signal Process Control*. julio de 2021;68:102769.
36. Kabir MM, Dimitri H, Sanders P, Abbott D, Baumert M. Joint symbolic dynamics as an effective approach for quantification of cardio-respiratory interaction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. En: *2012 7th International Conference on Electrical and Computer Engineering*. Dhaka, Bangladesh: IEEE; 2012. p. 133-6.
37. Schulz S, Tupaika N, Berger S, Haueisen J, Bär KJ, Voss A. Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia. *Physiol Meas*. 1 de agosto de 2013;34(8):883-901.
38. Kabir MM, Saint DA, Nalivaiko E, Abbott D, Voss A, Baumert M. Quantification of Cardiorespiratory Interactions Based on Joint Symbolic Dynamics. *Ann Biomed Eng*. octubre de 2011;39(10):2604-14.
39. Baumert M, Javorka M, Kabir MM. Joint symbolic analyses of heart rate, blood pressure, and respiratory dynamics. *J Electrocardiol*. noviembre de 2013;46(6):569-73.
40. Goldenberg R. The management of preterm labor*1. *Obstet Gynecol*. noviembre de 2002;100(5):1020-37.
41. Khandoker AH, Wahbah M, Al Sakaji R, Funamoto K, Krishnan A, Kimura Y. Estimating Fetal Age by Fetal Maternal Heart Rate Coupling Parameters. En: *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC) [Internet]*. Montreal, QC, Canada: IEEE; 2020 [citado 11 de octubre de 2021]. p. 604-7. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9176049/>
42. Mendoza Tascón LA, Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol*. agosto de 2016;81(4):330-42.
43. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, Reyes-Hernández MU, Aguilar-Figueroa ES, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Salud Jalisco*. 10 de marzo de 2021;7(3):179-86.
44. Egan LAV, Gutiérrez AKC, Cuevas MP, Lucio JR. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet México*. 2008;76(09):542-8.
45. Hernández-Valencia, M. (2014). Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex*; 2014.

46. Olmos-Ramirez RL, Peña-Castillo MÁ, Mendieta Zerón H, Reyes Lagos JJ. Uterine activity modifies the response of the fetal autonomic nervous system at preterm active labor. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.