

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Licenciatura en Bioingeniería Médica

Departamento de Titulación



Comparación de la dinámica eléctrica uterina durante el trabajo de parto a término y pretérmino activo a través de métodos no lineales basados en la entropía

Tesis

Presentado por:

Diego Vázquez Flores

José Rodrigo Zamudio de Hoyos

Asesor:

Dr. en C. José Javier Reyes Lagos

Resumen

El trabajo de parto es un proceso mediante el cual el feto y la placenta son expulsados del útero hacia el medio externo, cuando el trabajo de parto presenta anomalías se incrementa el riesgo de que el binomio materno-fetal sufra complicaciones. Particularmente, el trabajo de parto pretérmino, el cual se caracteriza por desencadenarse antes de las 37 semanas de gestación, es la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal. Incluso si el neonato sobrevive puede manifestar complicaciones; por lo que ambas situaciones tienen grandes costos emocionales y económicos para las familias, las comunidades y el sistema de salud. Sin embargo, si un parto pretérmino es detectado a tiempo, es posible proporcionar un tratamiento oportuno para la madre y el producto.

Actualmente los métodos usados en la clínica para monitorear la función del útero durante el trabajo de parto permiten que el médico identifique la frecuencia de las contracciones y la intensidad de estas. Sin embargo, carecen de la capacidad para evaluar aspectos vinculados a la dinámica eléctrica uterina. El electrohisterograma (EHG) es un registro no invasivo que ha demostrado proporcionar información sobre la dinámica eléctrica uterina en el trabajo de parto. Además de ello, estudios han demostrado que la aplicación de métodos no lineales en la señal de EHG podrían ayudar a discriminar entre la dinámica uterina de trabajos de parto prematuros y a término. Adicionalmente, poco se ha estudiado de las propiedades no lineales del EHG durante el trabajo de parto a pretérmino, por lo que se desconoce si estas propiedades se preservan en dicha patología. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es comparar la dinámica eléctrica uterina durante el trabajo de parto a término y pretérmino utilizando métodos no lineales de análisis de señales basados en la entropía.

En el presente trabajo se analizó una base de datos de señales transabdominales correspondiente a mujeres en trabajo de parto activo a término (PT) y trabajo de parto pretérmino (PP). La base de datos corresponde a mujeres atendidas en el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", Toluca, Estado de México del periodo de 2018 a 2020. Los grupos analizados estuvieron compuestos de 30 registros para el grupo PT y 18 registros para el grupo PP. Para ambos grupos se extrajo la señal de EHG cruda de cada registro transabdominal. El procesamiento de las señales de EHG se realizó mediante la aplicación de métodos no lineales basados en la entropía tales como la Entropía Multiescala (MSE) y la Entropía de Fase (*PhEn*). Adicionalmente, se realizaron pruebas de no linealidad en los datos al aplicar el análisis de subgrados *IAAFT*.

Se encontró que la no linealidad es más elevada en el grupo PT, en comparación con el PP. También nuestros resultados revelaron que el método de análisis de MSE es más apropiado que el método de *PhEn* para lograr diferenciar de manera significativa los grupos de PT y PP. Las principales diferencias estadísticas se encontraron en las escalas más pequeñas de cada uno de los métodos, para MSE de T en un rango de 1-20 y para *PhEn* en un rango de k de 2-40.

Las señales fisiológicas provenientes de procesos fisiológicos no patológicos presentan una dinámica subyacente de tipo no lineal, esto se debe a la complejidad en la interacción entre los elementos involucrados dentro de los distintos mecanismos fisiológicos. Nuestros hallazgos relevan que la no linealidad se manifiesta durante las contracciones uterinas en el trabajo de parto a término probablemente debido a la alta participación de los mecanismos fisiológicos y los requerimientos del organismo de la mujer en generar y regular la actividad eléctrica uterina, sin embargo, la no linealidad se reduce en el trabajo de parto pretérmino, lo que sugiere una menor regulación en los sistemas de control involucrados en la generación de los potenciales de acción uterinos.

Índice

Resumen.....	2
Índice.....	4
1. Marco Teórico.....	6
1.1 Anatomía Uterina.....	6
1.1.1 Miometrio.....	7
1.2 Trabajo de parto.....	8
1.2.1 Proceso general del trabajo de parto.....	8
1.2.2 Métodos convencionales de monitorización uterina.....	10
1.3 Contractilidad uterina.....	11
1.3.1 Actividad mecánica y eléctrica.....	11
1.3.2 Origen y propagación de la onda contráctil.....	12
1.4 Electrohisterografía (EHG).....	13
1.4.1 Origen fisiológico.....	13
1.4.2 Registro de la señal de EHG.....	14
1.4.2.1 Sistema de sensado.....	14
1.4.2.2 Sistema de Acoplamiento.....	15
1.4.3 Procesamiento de la señal.....	15
1.4.3.1 Entropía.....	16
1.4.3.2 Análisis no lineal.....	17
1.4.3.2.1 Entropía Multiescala (MSE).....	17
1.4.3.2.2 Entropía de Fase (PhEn).....	18
1.4.3.2.3 Análisis de subrogados.....	18
2. Antecedentes.....	20
3. Estado del Arte.....	21
4. Justificación.....	28
5. Planteamiento del Problema.....	30
6. Objetivos.....	31
6.1 Objetivo general.....	31
6.2 Objetivos específicos.....	31
7. Hipótesis.....	31
8. Metodología.....	32

8.1 Preprocesamiento de datos	32
8.2 Procesamiento de señales.....	35
8.2.1 Entropía Multiescala (MSE).....	35
8.2.1.1 Método MSE	36
8.2.2 Entropía de Fase PhEn	37
8.2.3 Análisis de subrogados	39
8.2.3.1 IAAFT	40
8.1.4 Análisis Estadístico	41
9. Resultados	41
10. Discusión.....	45
11. Bioética.....	47
12. Conclusiones.....	48
13. Referencias.....	49

1. Marco Teórico

El útero mucho más que un órgano, es el centro fisiológico y espiritual increíblemente ligado a la grandeza del origen de la vida. En la mayoría de las culturas se encuentra relacionado con la sabiduría y el cobijo de la madre, y paradójicamente también es la palabra que dio origen a “histeria”, un padecimiento que en el siglo XIX se creía propio de las mujeres. No fue hasta avanzado el siglo XX que las investigaciones empezaron a disminuir la ignorancia respecto a la sexualidad femenina y el útero, y a su vez, se propiciaron investigaciones objetivas sobre el tema (1). En la siguiente sección se detallarán los conceptos relacionados con anatomía uterina, su fisiología, el origen fisiológico de la señal de electrohisterograma (EHG) así como algunos de sus antecedentes históricos y técnicas de monitoreo uterino vigentes en el ámbito clínico.

1.1 Anatomía Uterina

El útero se encuentra ubicado posterior a la vejiga urinaria y anterior al recto (Figura 1), es un órgano hueco, situado en la parte profunda de la pelvis; tiene tres diferentes partes: el cuerpo, istmo y el cérvix o parte inferior (Figura 1).



Figura 1. Vista lateral de una pelvis con corte trasversal, donde se puede apreciar la ubicación del útero respecto a otros elementos del pubis femenino. Imagen tomada de (2)

Dentro del útero se contiene y desarrolla el feto durante el periodo gestacional, también tiene como funciones la menstruación, el parto y el alumbramiento o la expulsión del neonato. Es un muro con tres capas: serosa, la capa muscular y el miometrio de exterior a interior (3).

- Endometrio: capa interna, dividida en endometrio funcional y basal. Las hormonas interactúan con la capa funcional.
- Miometrio: capa media de tejido muscular liso, contenida entre el endometrio y el perimetrio.
- Perimetrio: también conocido como capa serosa, es la capa más externa y se compone de células epiteliales (Figura 2).

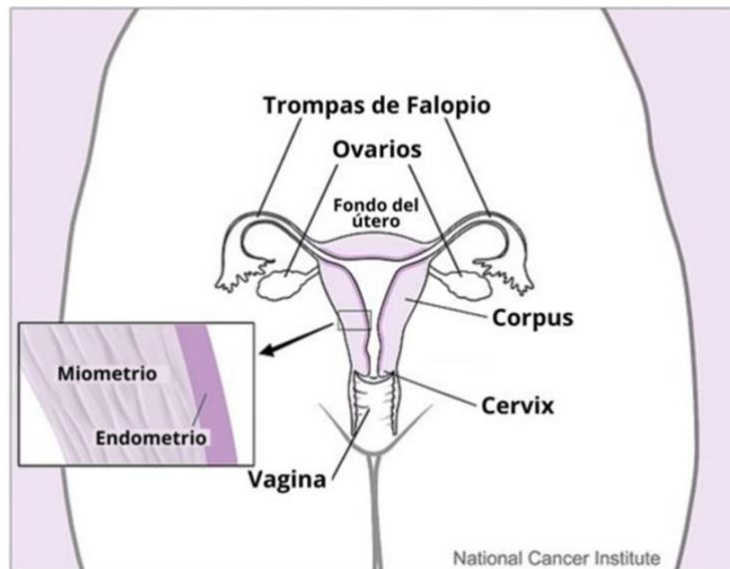


Figura 2. Vista frontal del útero y sus porciones. Se aprecia también la configuración de sus capas. Imagen tomada de (2)

1.1.1 Miometrio

El miometrio (*mio*, músculo + *metra*, útero) constituye la parte más gruesa de la pared de uterina y representa alrededor de 90% del total de la masa del útero y consiste en alrededor de 200 billones de células de músculo suave, conocidas como miocitos (Fig. 2) (4). Es fundamental en las contracciones uterinas, su principal función es al momento del trabajo de parto y parto, (5) ya que aporta la fuerza necesaria para expulsar al feto fuera del útero hacia la vagina. El miometrio o también nombrado miocito uterino, es la pared muscular del útero entre el endometrio y el perimetrio. Se compone principalmente de músculo liso, rodeado de tejido conectivo, (6) pero también contiene tejidos y vasos sanguíneos conjuntivos y se caracteriza por ser un tejido altamente flexible; capaz de crecer lo suficiente para permitir el crecimiento y desarrollo del embrión y volver a su tamaño normal después del parto (7).

La estructura miometrial en los humanos fue descrita *in vivo* por primera vez por Hricak et. al., a través de resonancia magnética. Su diferenciación puede ser difícil, la capa longitudinal exterior es mucho menos distinta y el grosor mayor está compuesto por manojos de músculo entrelazado que frecuentemente rodea canales musculares abundantes (8).

El miometrio en la mayor parte de las especies consiste en dos capas de tejido liso con una capa vascular en medio: músculos lisos longitudinales externos (capa externa, fibras musculares de entrecruzamiento (capa media), y fibras internas musculares (capa interna o de unión). La capa externa consiste en una red de manojos de células de tejido liso que son generalmente orientadas en el eje largo del útero, la capa interna tiene un arreglo concéntrico alrededor del eje longitudinal del útero. Esta capa también es el principal tejido contráctil durante el parto y el aborto. La capa de unión parece funcionar como una capa muscular circular, capaz de tener actividad peristáltica y antiperistáltica, equivalente a la capa muscular de los intestinos. El espacio extracelular en medio de las células musculares es ocupado por colágeno y otras células (9)(10).

1.2 Trabajo de parto

El trabajo de parto normal consiste en una serie de contracciones que resultan en una progresiva dilatación del cuello uterino, lo que frecuentemente lleva a partos vaginales (eutócicos) sin complicaciones (11). El trabajo de parto se desencadena por la activación coordinada de las contracciones del miometrio en respuesta a señales del feto, de la placenta y de la madre. Un trabajo de parto a término se produce a las 38-40 semanas de gestación. Cuando el trabajo de parto se produce antes de las 35 semanas de gestación se considera pretérmino, y cuando ocurre después de tres semanas del tiempo previsto de gestación, se considera post-término (12).

La causa exacta de la intensa actividad uterina se desconoce, pero hay al menos dos factores que modifican la actividad eléctrica uterina durante el trabajo de parto: 1) los cambios hormonales progresivos que inducen una excitabilidad mayor de la musculatura uterina, y 2) los cambios mecánicos como contracciones uterinas y el pujo materno (12,13).

El primer obstáculo importante para la expulsión del feto es el cuello del útero. Al final del embarazo, dicho cuello se reblandece, lo que permite distenderse cuando el trabajo de parto desencadena la contracción del cuello uterino. El primer periodo de dilatación cervical progresiva recibe el nombre de “primer periodo de parto” y dura hasta que la dilatación alcanza el tamaño de la cabeza del feto (14). Cuando el cuello se ha dilatado por completo la cabeza del neonato se desplaza rápidamente en el conducto obstétrico; como sigue ejerciéndose la fuerza hacia abajo, continúa abriéndose camino por dicho conducto hasta su expulsión (15).

1.2.1 Proceso general del trabajo de parto

El trabajo de parto es un fenómeno dinámico que pasa de una etapa a otra de forma de forma casi imperceptible, sin embargo, para la fácil comprensión del proceso, suele dividirse en las etapas siguientes:

- **Preparto:** es la etapa de formación del segmento uterino y de la maduración cervical. Durante este periodo ocurren con más frecuencia las contracciones

de Braxton Hicks, que tienen la finalidad de favorecer la presentación cefálica, orientar al feto, expandir el segmento interior del útero, entre otras. (3)

- Parto, que a su vez se divide en las siguientes etapas
 - Etapa 1. Periodo de dilatación.
 - Fase de latencia. Ocurren contracciones irregulares con un lento y gradual ensanchamiento cervical y dilatación.
 - Fase activa. Se caracteriza por una mayor tasa de dilatación cervical y descenso fetal. Generalmente comienza con dilatación cervical de 3-4 cm y se subdivide en las fases de aceleración, pendiente máxima y desaceleración (11).
 - Fase de transición. Durante la transición, el cuello del útero se dilata de 3 a 5 centímetros más hasta que se dilata completamente a un total de 10 centímetros (Figura 3).
 - Etapa 2. Periodo expulsivo: comienza cuando se alcanza la dilatación cervical completa y termina con la expulsión del feto.
 - Etapa 3. Periodo de alumbramiento: transcurre entre el nacimiento del feto y la separación o desprendimiento la placenta y demás de los anejos ovulares y su expulsión al exterior (Figura 4).

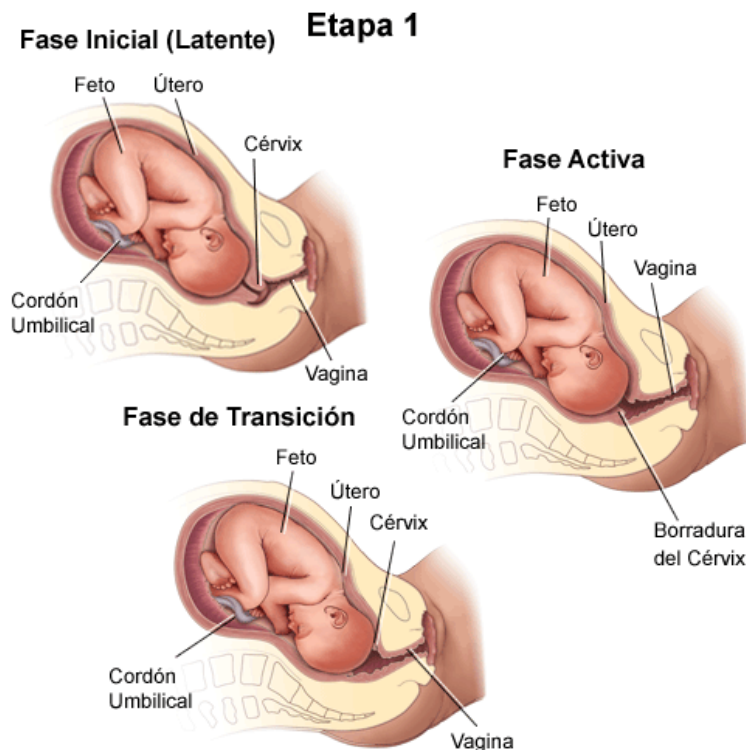


Figura 3. Se muestran diagramas de la primera etapa del parto y las fases que lo componen, conforme avanzan las fases se puede distinguir una mayor dilatación en el cérvix; lo que permitirá continuar con el alumbramiento. Imagen tomada de (16).



Figura 4. Se muestran diagramas de la segunda y tercera etapa del parto, en ellas se aprecia claramente la diferencia entre el periodo expulsivo y el periodo de alumbramiento. Imagen tomada de (16).

1.2.2 Métodos convencionales de monitorización uterina

En general la monitorización de la actividad cardiotocográfica permite evaluar la relación entre las contracciones uterinas maternas y el patrón rítmico cardíaco fetal, lo que previene de esta forma la morbilidad y la mortalidad fetal (15). Existen distintos métodos para monitorizar las contracciones uterinas, cada uno con sus ventajas y sus desventajas. Entre las más utilizadas en el área clínica se encuentran la tocodinamometría (TOCO) y el catéter de presión intrauterina invasivo (IUPC) (17).

La TOCO mide la fuerza relativa, la velocidad, y la duración de las contracciones uterinas. Esto es básicamente un transductor de presión estilo anular que está atado al abdomen materno mediante un cinturón que mantiene el contacto continuo apretado con el abdomen(18). El transductor contiene a un émbolo que modifica su posición cuando el útero cambia su rigidez y forma con cada contracción. Los desplazamientos del émbolo alteran el voltaje de la corriente de manera proporcional a la fuerza de la contracción. Mientras el transductor puede registrar la actividad del útero (frecuencia y fuerza relativa de la contracción), éste no puede determinar la presión intrauterina absoluta. Factores como obesidad materna y edad gravídica prematura afecta a la sensibilidad del transductor y por lo tanto la duración de la contracción puede variar según la sensibilidad (15).

En comparación con el IUPC, la TOCO presenta la ventaja de no ser invasiva y, por lo tanto, conlleva menos riesgos. Sin embargo, un transductor de presión intrauterino es más recomendable si se requieren medidas precisas, ya que proporciona un conjunto de datos más exacto sobre la actividad uterina. El IUPC

consiste en un catéter con una medida de tensión incorporada que se inserta cervicalmente después de que las membranas se rompen (17).

1.3 Contractilidad uterina

Durante el embarazo hay un aumento del contenido de filamentos de actina y miosina en las células del músculo liso miometrial, se establecen paulatinamente “*gap junctions*” entre las células, para convertirse así todo el miometrio en un retículo, donde los cambios de una célula se transmitan fácilmente a sus células cercanas. Esta modificación constituye la base biofísica y bioquímica del progreso de la contracción uterina a lo largo de la gestación (15).

1.3.1 Actividad mecánica y eléctrica

La actividad eléctrica uterina es el resultado directo de la despolarización y repolarización de miles de células miometriales (19). Consecuentemente el estado activo o inactivo del útero se debe a la actividad o inactividad de dichas células.

El potencial de membrana se desencadena debido a diferentes concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula, la que a su vez depende de la permeabilidad de los canales iónicos, regulada por un sin número de señales fisiológicas (15). El músculo suave del útero presenta actividad eléctrica de forma espontánea. La actividad eléctrica en el músculo longitudinal se presenta en forma de ráfagas intermitentes de picos de potenciales de acción. Por otro lado, el músculo circular despliega potenciales de acción de meseta simple durante el embarazo (20).

A partir de las ráfagas de potenciales de acción es posible determinar la frecuencia de las contracciones, su duración y amplitud (Figura 5). Las células miometriales están acopladas eléctricamente por uniones gap con proteínas conectivas que permiten una baja resistencia eléctrica entre células y la conducción de potenciales de acción. Durante el embarazo, las células contienen sólo algunos pocos canales, así el acoplamiento y la conductividad eléctrica son difíciles de mantener. Por otro lado, durante el trabajo de parto, los canales célula a célula incrementan, lo que permite la propagación de los potenciales de acción y contracciones eficientes, promoviendo una contracción efectiva y así, la eventual expulsión del feto (21).

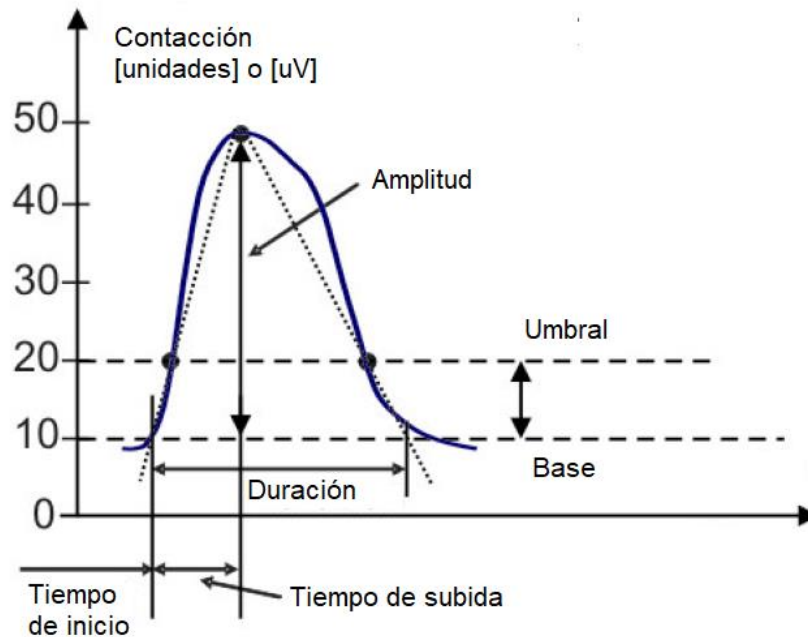


Figura 5. *Parámetros que describen las características más importantes en la detección de una contracción uterina. Entre ellos destacan la amplitud, la duración y la frecuencia con la que se presentan las contracciones. Imagen tomada de (22).*

1.3.2 Origen y propagación de la onda contráctil

La onda contráctil inicia en uno de los marcapasos localizado en los cuernos uterinos. Actualmente se desconoce dónde se ubican los marcapasos que originan la contracción del útero, sin embargo, parece ser que cualquier célula miometrial es capaz de actuar como marcapasos o como seguidora, aunque se han encontrado regiones más propensas a comportarse como uno o como otro (23).

La contracción se propaga hacia el resto del útero de forma coordinada hasta alcanzar su punto más alto simultáneamente en todas las partes del útero a una velocidad de 2cm/s y alcanza la totalidad de este en 14 segundos. Seguidamente se inicia la relajación igualmente simultánea en todo el útero (3).

La propagación, duración e intensidad de las contracciones uterinas son descendentes del fondo del útero al cérvix, a lo que Caldeyro llamó “triple gradiente descendente”. La duración y la intensidad son mayores en el fondo uterino que en el segmento, y la onda contráctil se dirige en sentido descendente. De esta forma se logra que la máxima intensidad de la contracción uterina en los diversos sitios del útero se obtenga casi simultáneamente (Figura 6), (3).

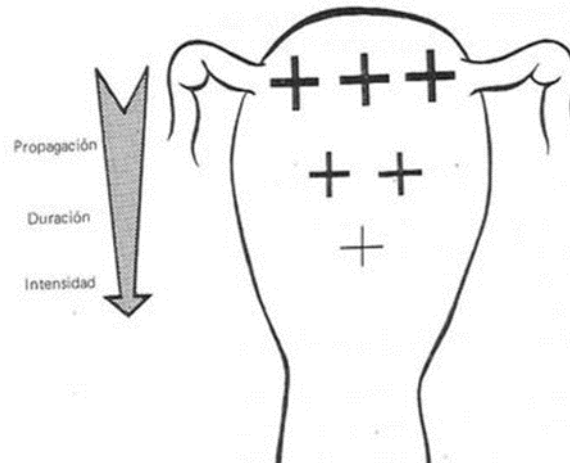


Figura 6. Triple Gradiente Descendente. Indica la forma en la que se propaga la contracción uterina, los símbolos “+” ejemplifican la intensidad y la duración. Imagen tomada de (3).

1.4 Electrohisterografía (EHG)

La electrohisterografía (EHG) o electromiografía uterina (EMG) es un estudio que permite captar la actividad eléctrica resultante de la despolarización y repolarización de las células de músculo liso miometrial (24). El objetivo de esta técnica es proveer información de la actividad uterina durante el embarazo o el parto, esto se logra midiendo los cambios en los potenciales de acción asociados con la contracción uterina medida con electrodos colocados en el abdomen materno.

1.4.1 Origen fisiológico

Una contracción se origina por tres eventos: a) la despolarización de la membrana; b) la liberación de iones Ca^{++} y c) el deslizamiento de proteínas contráctiles. La célula miometrial desencadena y propaga la contracción uterina durante el trabajo de parto, a lo que contribuyen el volumen uterino y las hormonas ováricas, la más dominante es el estrógeno. A pesar de que se ha sugerido la existencia de un marcapasos uterino, no se ha comprobado su existencia anatómica ni histológicamente, sin embargo, sí se ha demostrado a nivel funcional (25).

El papel que juegan las hormonas es considerado un mecanismo homeostático, donde en un principio domina la progesterona regulando la acción del estradiol e inhibiendo su acción oxitócica, permitiendo así que lleve a cabo sus acciones de desarrollo y crecimiento. Luego domina el estradiol y así aumenta la actividad uterina espontánea y se completa la maduración del cuello uterino hasta que se borra y comienza a dilatarse provocando el estímulo reflejo necesario que produce la puesta en marcha del sistema hipotálamo-hipofisiario que aumenta su producción de oxitocina que perfecciona y complementa la expulsión del contenido uterino (26).

1.4.2 Registro de la señal de EHG

Un dispositivo de electrohisterografía o electrohisterógrafo es capaz de registrar señales eléctricas de la pared abdominal usando electrodos colocados sobre la superficie de este, cuando la célula muscular se contrae ocurren pequeños cambios en el potencial eléctrico a través de las paredes celulares (15). Dichas señales son convertidas en una señal eléctrica, la que posteriormente recibe un tratamiento, cuyo objetivo es aislar la señal y amplificarla. De esta forma ya puede digitalizarse y llevar los datos a una computadora, donde podrá realizarse otro tipo de tratamiento y extraer las características deseadas (Figura 7).

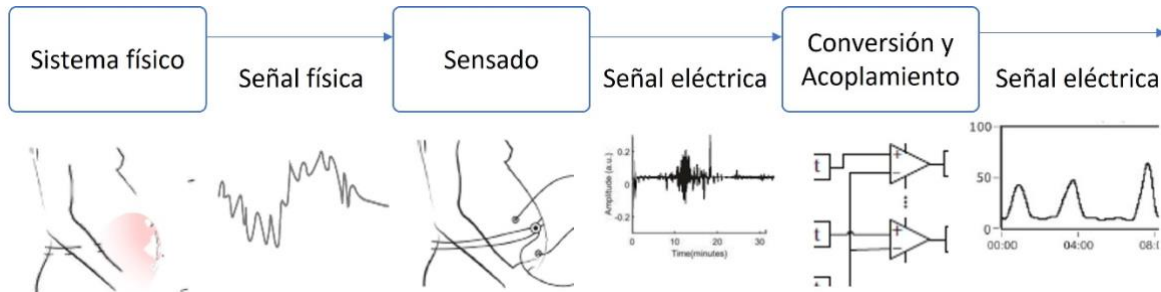


Figura 7. Etapas de un circuito básico de instrumentación. Imagen adaptada de(19,22,27).

1.4.2.1 Sistema de sensado

Los electrodos usados actualmente son los electrodos Ag-AgCl, colocados en la superficie abdominal. Sin embargo, el tipo, el número y la configuración de los electrodos puede variar, ya que no existe un arreglo estandarizado de colocación. La posición de estos depende del propósito del estudio: si se colocan en línea vertical sobre el eje medio del abdomen, el estudio trata de establecer la dirección, intensidad y la forma de propagación de las contracciones(24, 25); también pueden ir en forma de matriz de 4x4 si se desea hacer un mapeo o en disposición de diamante para obtener la mayor cantidad de variables posibles con un menor número de electrodos (19).

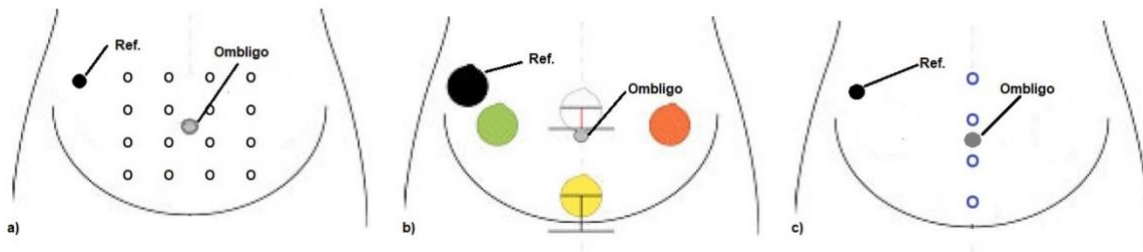


Figura 8. Configuraciones de electrodos más comunes. a) configuración matricial 4x4 para mapeo; b) configuración diamante; c) configuración Lineal-vertical. En las tres situaciones el electrodo de referencia se ubica en la cadera (Ref.). Imagen adaptada de (28)

Se suele usar configuración bipolar, por su estabilidad y menor propensión al ruido con el electrodo de referencia colocado en la cadera. Algunos de los arreglos de electrodos más utilizados se muestran en la Figura 8.

Alberola-Rubio y colaboradores demostraron que la mejor calidad de señal se logra cuando los electrodos se colocan sobre el eje mediano y cuando la distancia entre electrodos se encuentra entre 8 y 14 cm. (15), aunque suelen utilizarse medidas de 4 a 7 cm. (19). Previo a la colocación de los electrodos se realiza la preparación de la piel en la zona de registro, esto con el fin de remover el exceso de grasa que aumenta la impedancia de la piel e interfiere con la conducción adecuada de la señal. Se debe frotar con delicadeza la zona con algodón y alcohol o una solución suavemente abrasiva (21).

1.4.2.2 Sistema de Acoplamiento

Las señales fisiológicas como el electromiograma, el electrocardiograma materno y los movimientos de respiración, suelen ser catalogados como señales no deseadas y por tanto eliminadas de la señal principal (EHG) (29). Para atenuar estos artefactos se emplea el monitoreo bipolar, este presenta una baja proporción de ruido y hace uso de referencias activas mediante electrodos colocados en el abdomen de manera cercana uno del otro.

La señal de EHG es usualmente definida como una onda lenta, su rango de frecuencia va de los 0.01 a los 5 Hz. La amplitud de la señal va de los 50 μ V a 5 mV, por lo que se amplifica aproximadamente de 1 a 2 veces el valor de la señal, con el fin de obtener resultados de ente 0.1 y 5 V con una frecuencia de muestreo que va de los 80 a los 900Hz entre los artículos consultados (28,29).

El propósito del filtrado es permitir que la señal de EHG sea aislada de las demás, por ello, sólo frecuencias entre los 0.34 y 1 Hz son evaluadas, pues es un rango donde se encuentra el 98% de la información de las contracciones uterinas (30). Dentro de los estudios realizados por Devedeux et al. de la señal de EHG se encontró que está compuesta por varias ondas: una onda lenta (banda de frecuencia 0.03–0.1 Hz, amplitud 1 – 5 mV), con un periodo igual a la duración de la contracción y una onda rápida (banda de frecuencia 0. 3-2 Hz, amplitud 50 μ V-1 mV), la cual está montada sobre la onda lenta y se divide a su vez en dos bandas de frecuencia, frecuencia rápida y frecuencia lenta, FWL y FWH respectivamente por sus siglas en inglés. (31,32)

1.4.3 Procesamiento de la señal

Generalmente para el análisis de una señal digitalizada de este tipo existen varias posibilidades, una de ellas es analizar la señal de EHG completa, otro tipo de análisis consiste en realizar segmentaciones manuales o automáticas de los periodos de contracción llamados *EHG-Burst*, también es posible obtener la envolvente del EHG y a partir de ella obtener los parámetros de una curva característica (28). Los principales parámetros extraídos de la señal de EHG son: el número de contracciones en un periodo de 10 minutos, la duración de las mismas,

la raíz cuadrática media o RMS por sus siglas en inglés (*Root Mean Square*), el valor pico de la densidad de potencia espectral (30).

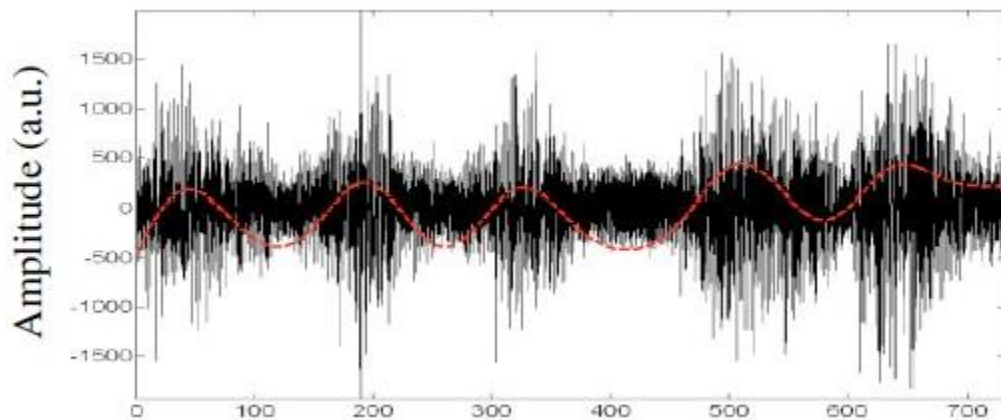


Figura 9. Ejemplo de una señal de EHG (en negro) y su envolvente (rojo) de un parto vaginal. Imagen tomada de (28)

En la literatura existen diferentes técnicas de análisis tal como la lineal y no lineal, que incluyen tiempo (33), frecuencia (34), análisis de tiempo-frecuencia (35), extracción de la propagación, (36), etc. En dichas técnicas las señales crudas son usadas para traducirse en otros dominios para su análisis y la extracción de sus propiedades basadas en un propósito. Algunos ejemplos son las transformadas de Fourier y de Wavelet. Los parámetros relacionados con la frecuencia son menos susceptibles a variaciones en la calidad de la señal.

Dentro del campo de la ingeniería biomédica el objetivo suele ser encontrar un modelo que permita observar cómo opera un sistema (37). En la última década se han hecho múltiples esfuerzos para modelar los sistemas fisiológicos y cuantificar la información que proporcionan (38,39). Como resultado de la interacción de múltiples sistemas, las señales fisiológicas se catalogan como complejas. Según Angelova et. al. (40) un sistema complejo se distingue por tres características: una gran cantidad de componentes que interactúan entre sí, no linealidad y autoorganización.

Un sistema que sigue principios de proporcionalidad y superposición es un sistema lineal. En cambio, en un sistema no lineal, las entradas se combinan entre sí y producen nuevos elementos en la salida que no estaban presentes en la entrada, por lo tanto, los sistemas no lineales son mucho más complejos (37).

1.4.3.1 Entropía

La entropía es un concepto introducido por Nicolas Léonard Sadi Carnot, conocido como el padre de la termodinámica, ciencia dedicada al estudio de las relaciones entre la materia y la energía en sus distintas formas, Sadi Carnot fue quien creó la segunda ley de la termodinámica, ésta parte de la primera ley de la termodinámica

que establece la conservación de la energía en un sistema, donde esta puede solo transformarse a calor o trabajo y no se va a generar de la nada o a ser destruida. La primera ley no toma en cuenta el sentido de los intercambios o transformaciones de energía, mientras la segunda ley de la termodinámica establece un concepto relevante conocido como “irreversibilidad”, naturalmente tiene una relación directa con el tiempo, la entropía mide la imposibilidad de regresar al estado inicial, entre mayor sea la entropía del sistema, el proceso físico realizado será irreversible (41).

Este concepto ha sido utilizado como una medida cuantitativa del desorden, también como una propiedad que describe procesos con un nivel alto de aleatoriedad o incertidumbre(42). A través de estudios se ha expuesto que las señales biológicas obtenidas de procesos fisiológicos naturales que ocurren en el cuerpo humano contienen una elevada complejidad, por la cantidad de variables que intervienen entre sí y el hecho que carecen de reversibilidad. Es por ello por lo que el análisis de señales biológicas ha requerido de medidas que logren evaluar los parámetros y encontrar maneras de estudiar la complejidad de los sistemas biológicos.

1.4.3.2 Análisis no lineal

Los mecanismos biológicos son sistemas con una alta no linealidad, en consecuencia, las señales de origen fisiológico, provenientes de dichos mecanismos, son altamente no lineales. (43) Una simple unión neuromusculoesquelética, involucra múltiples consideraciones, desde la señal que transmite al músculo, la geometría y tamaño del tendón, alguna intersección, y demás variables (37).

A pesar de que es posible linealizar las señales fisiológicas, y obtener un visión parcial del comportamiento de la señal, dada su naturaleza no lineal de manera lógica surge la necesidad de empezar a tratar estas señales con métodos de análisis no lineal, (44) conjeturando que estos métodos son más adecuados, y a pesar de que en algunas situaciones los resultados no están tan diferenciados de los métodos lineales (43), el desarrollo de nuevos métodos ha arrojado resultados significativamente más favorables (28,45–47).

1.4.3.2.1 Entropía Multiescala (MSE)

La entropía multiescala (MSE) tiene sus orígenes en la entropía aproximada (ApEn), que fue desarrollada originalmente con el propósito de analizar señales fisiológicas, específicamente, una señal de electrocardiograma (ECG), como una forma de medir la regularidad de los datos (48). Posteriormente surge la entropía muestral (SampEn) como una modificación de la ApEn, debido a algunos resultados inconsistentes. La SampEn tiene dos ventajas sobre la ApEn: independencia de la longitud de los datos y una implementación relativamente sencilla. Además, hay una pequeña diferencia computacional: en la ApEn, la comparación entre el vector plantilla y el resto de los vectores también incluye la comparación consigo mismo (49). Estos análisis surgen de las limitaciones de los enfoques estadísticos y

probabilísticos clásicos, ya que no pueden ser usados para garantizar la aleatoriedad de series matemáticas. Al analizar los momentos de diferentes órdenes no se analiza la aleatoriedad de una serie sino la aleatoriedad del proceso de generación de la serie (50).

Sin embargo, la ApEn y la SampEn fallan en considerar múltiples escalas de tiempo. Particularmente la MSE fue desarrollada para medir entropía tal como SampEn a diferentes escalas, promediando puntos de tiempo no empalmados de la serie de tiempo original con el fin de revelar patrones de predictibilidad o regularidad de mejor forma en series de tiempo (45). El uso del análisis mediante MSE de series de tiempo es capaz de explicar la inconsistencia encontrada con el análisis de una sola escala en el aumento y disminución de los valores de entropía de ciertas señales fisiológicas. La MSE funciona aplicando un proceso de "grano grueso" a la serie de tiempo original para generar varias series de tiempo de diferentes escalas, y luego calcula la SampEn o la ApEn para todas las series de tiempo de grano grueso, que se grafican en función del factor de escala (51).

A pesar de que estos algoritmos fueron desarrollados para aplicaciones en el ámbito de la fisiología, actualmente, estos algoritmos se han aplicado en campos como la medicina, finanzas, telecomunicaciones, economía, ciencias de la tierra, etcétera. (50).

1.4.3.2.2 Entropía de Fase (PhEn)

La mayoría de los métodos de entropía estiman el grado de comprensibilidad y así clasifican la aleatoriedad. Las señales fisiológicas son complejas porque existe una relación no lineal entre varios sistemas y subsistemas del cuerpo. Por ello el análisis de la aleatoriedad puede no ser suficiente para describir la complejidad (fig. 10). Bajo esta premisa Rohila y Sarma proponen la PhEn, este, es un parámetro que cuantifica el grado de comprensibilidad de una distribución dentro de un Plano de Diferencias de Segundo Orden (SODP, por sus siglas en inglés), dicho espacio bidimensional proporciona un resumen visual de la tasa de variabilidad (52).

Los resultados de los autores sugieren que la PhEn es un parámetro sensible asociado a la multiplicidad, y la razón de variabilidad de la señal, así como también la irreversibilidad temporal de las señales fisiológicas. Así mismo, señalan que, en comparación con otros parámetros de entropía, la PhEn tiene una mayor estabilidad y poder de diferenciación (53).

1.4.3.2.3 Análisis de subrogados

El análisis de subrogados surge con el fin de identificar la presencia o ausencia en la correlación de no linealidad en series de tiempo. Propuesto por Theiler et. al., dicho análisis busca distinguir claramente entre las señales con una dinámica no lineal subyacente y aquellas que al contener ruido con algún tipo de correlación lineal pudieran dar indicios de una dinámica compleja, cuando realmente su representación estaría dada por un modelo más simple (lineal) (54).

El principal propósito del análisis de subrogados es comparar la métrica no lineal estimada de las series de tiempo disponibles (señal original) con la distribución de la misma métrica obtenida de un largo número de series de tiempo, siendo estas últimas, copias generadas (subrogados) a partir de la señal original y que a su vez comparten con esta una distribución y probabilidad similar. Los subrogados satisfacen una hipótesis nula (la cual establece que la dinámica subyacente del sistema tiene un comportamiento lineal). Es posible estimar la probabilidad de que una métrica es realmente no lineal o se obtiene puramente al azar al observar el comportamiento de su distribución, la cual es obtenida a partir de los subrogados generados. Entonces, si la probabilidad de que su distribución esté representada por un modelo no lineal sea lo suficientemente alta, se rechaza la hipótesis nula(55). La importancia de este método de análisis recae en el hecho de que incluso cuando un sistema es no lineal, dicha característica puede no verse reflejada en la señal que se obtiene del sistema. Por ello se hace el análisis de subrogados que básicamente consiste en generar un conjunto de señales copia que comparten propiedades en la probabilidad y distribución con la señal original, (56).

2. Antecedentes

La tesis doctoral de José Alberola-Rubio de la Universidad de Valencia aborda temas relevantes al registro de EHG, sistemas de monitorización de uso fácil, interpretación clínica, comparación con otros métodos, entre otros temas; y entre sus líneas futuras de investigación menciona el desarrollo de nuevos algoritmos que den lugar a sistemas de apoyo para la toma de decisiones en la práctica obstétrica de forma que los parámetros obstétricos actuales se apoyen del estudio de EHG (15).

En 2017, en el artículo de Silva LEV, et. al. menciona que a pesar de que las señales fisiológicas (específicamente la variabilidad de la frecuencia cardíaca), son señales no lineales, el uso de métodos de análisis no lineales es escaso. Por tanto, hace uso de MSE y entropía multiescala refinada (RMSE) con análisis de subrogados para detectar la no linealidad en la señal. Dado que se obtienen resultados positivos en ese estudio, recomiendan ampliamente utilizar la presencia de dinámicas no lineales en las señales fisiológicas (46).

García-González et. al. en el 2013 caracterizó las señales de EHG durante la fase activa de trabajo parto con el fin de definir las diferencias entre las contracciones de un parto vaginal y las que se asocian con una cesárea. En dicho se utiliza la SampEn para medir el porcentaje de no linealidad, en él se demuestra que es posible discriminar contracciones de ambos grupos, lo que podría predecir la finalización de un parto eutócico o por cesárea (28). Posteriormente, en 2019, el mismo autor hace público un artículo en el que utiliza el método de MSE para explorar la complejidad de la señal de EHG generada por mujeres en el tercer trimestre de embarazo y durante el trabajo de parto. Los resultados indicaron que la técnica de MSE tiene el potencial de identificar entre ambos grupos utilizando el área bajo la curva de la MSE. En el artículo se menciona la importancia de futuros trabajos sobre el tema para identificar las características de las contracciones que lleven a un parto vaginal o a uno por cesárea, o incluso entre actividad generada a lo largo del embarazo o durante el trabajo de parto (57).

En el mismo año Rohila y Sharman conscientes de la importancia de los métodos de análisis de entropía para analizar la complejidad de las señales fisiológicas, demuestran que el análisis por PhEn tiene un mayor poder discriminativo y descriptivo en comparación con otras medidas no lineales entrópicas (52).

Finalmente, en 2020 en el artículo de Reyes-Lagos se hace una aplicación de análisis de PhEn y MSE en series de tiempo de pacientes en tercer trimestre de gestación y pacientes durante trabajo de parto, en esta, concluyen que a pesar de que ambas señales conservan una tendencia alta a la no linealidad, dicha tendencia es más alta en pacientes en el tercer trimestre de embarazo. Además, el análisis con PhEn parece más adecuado que el de MSE para diferenciar a pacientes en tercer trimestre (47).

3. Estado del Arte

Para esta sección se seleccionaron un total de ocho artículos, todos ellos encontrados en el buscador Google Académico. Las palabras clave fueron las siguientes: en el primer grupo el tipo de procesamiento, entropía multiescala (*MSE*) o entropía de fase (*PhEn*) + *electrohysterography* o *uterine electromyography*. Las combinaciones en ambos grupos originaron un total de 388 artículos relacionados en los últimos 10 años. Cabe destacar que, de esa cantidad, poco menos del 10% eran relacionados con la entropía de fase.

Después de descartar coincidencias no relacionadas y artículos en idiomas diferentes al español o inglés, se seleccionaron los artículos que se muestran a continuación:

Complexity analysis of the uterine electromyography (58).

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
Parte de un objetivo global. Predecir el parto prematuro.	Se analizó la complejidad de la electromiografía uterina (EMG) utilizando el algoritmo de entropía de muestra (SampEn). Se midió la muestra sobre múltiples escalas mediante el método “ <i>Wavelet Packet Decomposition</i> ” (WPD).	Los resultados obtenidos indican que SampEn disminuye a lo largo del embarazo. Además, demuestran que el parámetro SampEn calculado puede discriminar entre ambas clases (embarazo/parto). Estos resultados están respaldados mediante análisis estadísticos utilizando la prueba <i>t</i> , indicando una buena significancia estadística con un nivel de confianza de 95%. También se realiza una prueba de subrogados para investigar naturaleza de la dinámica subyacente de los datos experimentales.
Autores: Moslem B., Khalil M., Marque C., Diab M.O.		Los resultados son prometedores para el seguimiento del embarazo.

Quantitative performance analysis of four methods of evaluating signal nonlinearity: Application to uterine EMG signals (59).

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
Realizar un análisis de la evolución de cuatro métodos no lineales contra el nivel de no linealidad real y su sensibilidad al ruido.	Para estudiar la evolución de los métodos se usó el modelo sintético de Henon, para generar señales estacionarias no lineales. Se registraron señales de mujeres en gestación y en trabajo de parto y se trataron evaluando la evolución con respecto a un grado de complejidad y con distinta sensibilidad al ruido. Para ello se usaron cuatro métodos: reversibilidad temporal, entropía de muestra (SampEm), exponente de Lyapunov (LE) y retraso de la varianza en un vector (DVV).	El método de la reversibilidad temporal muestra una gran superioridad en la clasificación de señales de embarazo y trabajo de parto. Sin embargo, todos los métodos reflejan correctamente un aumento en la complejidad de las señales. El uso de subrogados puede incrementar el rango de clasificación.

Autores:

Diab A., Hassan M., Marque C. and Karlsson B.

Performance analysis of four nonlinearity analysis methods using a model with variable complexity and application to uterine EMG (60).

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
<p>Detectar características no lineales en series de tiempo.</p>	<p>Se investigó el desempeño de cuatro métodos que se utilizan en la detección de no linealidad: de tiempo (irreversibilidad), de predictibilidad (entropía de muestra SampEn y Delay Vector Variance (DVV)) y de teoría del caos (exponentes de Lyapunov). Se evaluó la sensibilidad con respecto al aumento de la complejidad y al error cuadrático medio (MSE) de las instancias de Monte Carlo para comparación de sus actuaciones. Los modelos fueron aplicados a un modelo sintético no lineal de tipo "Hénon" en el que se puede variar el grado de complejidad. Esto se hizo primero aplicando los métodos directamente a la señal y luego usando la puntuación z (sustitutos). Los métodos luego se aplicaron a señales EMG uterinas reales y se utilizaron para distinguir entre embarazo y trabajo de parto.</p>	<p>Los resultados muestran una diferencia notable entre los diferentes métodos, con una clara superioridad de algunos de los métodos no lineales (irreversibilidad temporal, exponentes de Lyapunov), sobre métodos lineales. La aplicación de los métodos directamente a las señales dio mejores resultados que el uso de la puntuación z, excepto para la SampEn.</p>
Autores:		
<p>Ahmad Diab, Mahmoud Hassan, Catherine Marque, Brynjar Karlsson.</p>		

Nonlinearities of heart rate variability in animal models of impaired cardiac control: contribution of different time scales (46).

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
<p>Evaluar la presencia de la dinámica no lineal para la variabilidad de la frecuencia cardíaca en función de múltiples escalas de tiempo mediante tres experimentos.</p>	<p>La dinámica dentro de la variabilidad en la frecuencia cardíaca (VFC) se verificó con respecto a escalas de tiempo en tres experimentos distintos. Utilizando modelos de ratas con diferentes alteraciones de su control cardíaco: ratas con insuficiencia cardíaca (HF), ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas con denervación sinoaórtica (SAD). Los métodos utilizados fueron los siguientes: entropía multiescala (MSE) y MSE refinada (RMSE); a partir de los cuales se evaluó la no linealidad mediante un análisis de subrogados.</p>	<p>La dinámica no lineal está menos presente en animales con HF a escalas de tiempo tanto cortas como largas en comparación con los controles.</p> <p>Se encontró un hallazgo similar en el grupo con SHR solo en escalas de tiempo cortas. Por otra parte, para el grupo SAD aumentó la presencia de dinámica no lineal exclusivamente en escalas de tiempo cortas. Estos hallazgos sugieren que un barorreflejo activo contribuye a linealizar la VFC y reducir la probabilidad de observar componentes no lineales.</p>
<p>Autores:</p> <p>Luiz Eduardo Virgilio Silva, Renata Maria Lataro, Jaci Airton Castania,</p> <p>Carlos Alberto Aguiar Silva, Helio Cesar Salgado, Rubens Fazan, Jr., and X Alberto Porta.</p>		

Characterization of EHG Contractions at Pregnancy and Term Labor by Multiscale Entropy Analysis. (57)

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
Explorar la complejidad del EHG generada por mujeres durante el tercer trimestre de embarazo (grupo P) y parto a término (grupo L).	El EHG se obtuvo mediante filtrado de paso de banda en el rango de 0,1 a 3 Hz en registros de 25 a 60 minutos. La señal cruda se obtuvo del electrodo monopolar número 1, de una matriz de sensores de 4x4, que se encontraba cerca de un transductor del TOCO. Se aplicó MSE y SampEn y, por último, un análisis estadístico.	Los resultados señalan que la MSE tiene el potencial de discriminar entre las contracciones de ambos grupos usando el área bajo la curva (AUC). La mayor complejidad se obtuvo para el grupo P (N=8) ya que el AUC fue $13,9233 + 0,2015$ mientras que la complejidad más baja fue para el grupo L, con N=8 y AUC de $5,1675 + 0,0783$ ($p < 0,0001$).
Autores:		En consecuencia, la complejidad de EHG por MSE podría proporcionar un índice discriminativo entre la actividad eléctrica uterina generada durante el embarazo o el parto.
García-González M. T, Charleston-Villalobos S., González-Camarena R., García-Ruíz A. C., and Aljama-Corrales T		

Análisis de la entropía de fase del electrohisterograma en pacientes de parto eutócico y cesárea (53).

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
<p>Analizar señales de EHG de mujeres en trabajo de parto utilizando la entropía de fase (PhEn).</p>	<p>Se estudiaron señales crudas de EHG de dos grupos de mujeres, aquellas que evolucionaron a cesárea (C=4), y las que concluyeron en parto vaginal (P=6). Los EHG examinados se encuentran dentro de un rango de 18 a 78 minutos de registro. Se obtuvo el Plano de Diferencias de Segundo Orden (SODP, por sus siglas en inglés) de las señales, y se procedió a realizar el cálculo de PhEn con una k=24.</p>	<p>Los resultados indican que existe una tendencia débil de valores promedio menores en la PhEn de C vs. P (0.65 ± 0.02 vs. 0.67 ± 0.03, $p=0.12$), respectivamente. Estos resultados podrían sugerir que la actividad eléctrica uterina de las mujeres que terminaron en cesárea tiene una mayor compresibilidad comparada con las mujeres que terminaron en parto vaginal, presentándose una menor PhEn. Dicho resultado se podría asociar a que las contracciones uterinas tienden a ser menos eficaces en las mujeres que terminan en cesárea.</p>
<p>Autores:</p> <p>J. N. Muñoz-Montes de Oca, J. C. Sánchez-Servín, J. J. Reyes-Lagos y M. T. García-González</p>		

Phase Entropy Analysis of Electrohysterographic Data at the Third Trimester of Human Pregnancy and Active Parturition. (47)

Objetivos:	Metodología:	Resultados:
<p>Analizar las características no lineales de las series de tiempo del electrohisterograma (EHG) de mujeres en el tercer trimestre de embarazo (TT) y durante el parto activo a término (P) por entropía de fase (PhEn).</p>	<p>Se obtuvieron registros de 10 minutos transabdominales longitudinales de 24 mujeres embarazadas de bajo riesgo. Divididas en dos grupos, el primero en etapa gestación en tercer trimestre TT (de 35 a 38 semanas de gestación) y el otro en etapa de parto P (>39 semanas de gestación) Se calcularon las gráficas de diferencias de segundo orden (SODP) para las etapas TT y P, y finalmente se evaluó PhEn modificando el valor del parámetro de "coarse-graining" k</p>	<p>Los resultados señalaron que PhEn en TT se caracteriza por una mayor probabilidad de dinámica no lineal en comparación con la condición P. Sin embargo, ambas condiciones mantienen porcentajes de series no lineales superiores al 66%. Por lo tanto, parece que la dinámica no lineal de las señales en ambas etapas del embarazo parece preservarse a pesar de los cambios y procesos de reorganización uterina y cervical que ocurren durante el lapso entre el TT hasta el trabajo de parto activo a término.</p>
<p>Autores:</p> <p>J. J. Reyes-Lagos, A. C. Pliego-Carrillo, C. I. Ledesma-Ramírez, M. A. Peña-Castillo, M. T. García-González, G. Pacheco-López y J. C. Echeverría</p>		

4. Justificación

El término distocia engloba una amplia variedad de conceptos, sin embargo, puede resumirse como un trabajo de parto difícil, prolongado con contracciones anormales (61). Las distocias ocurren en el 12% de los embarazos y representan la más frecuente indicación de cesárea (62,63) con un 60% del total de procedimientos (64).

Una cesárea es un procedimiento obstétrico definido como el alumbramiento del feto a través de incisiones en la pared abdominal y uterina. (65). Al ser una cirugía mayor como con cualquier otra intervención existen riesgos involucrados; como infecciones, hemorragias, reacciones a anestesia, complicaciones respiratorias, etcétera. El riesgo de morir después de una cesárea es de uno entre 2500, mientras que la probabilidad en un parto vaginal es de uno en 10,000 (66).

Según la OMS existe una estrecha relación entre la tasa de mortalidad materna y un alto porcentaje de cesáreas, (23) además estudios realizados en 2015 afirman que el incremento en el número de procedimientos de cesárea incrementan la mortalidad infantil, y recalcan la importancia de encontrar estrategias que permitan reducir las tasas de alumbramientos a través de procedimientos quirúrgicos (67).

Por otro lado, los partos prematuros son actualmente la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal, afectando entre el 5 y el 18% de los alumbramientos (25). Se ha demostrado que los neonatos prematuros tienen un riesgo 120 veces mayor de muerte que lo que llegan a término (13).

A pesar de los avances en la tecnología el problema sigue aumentando. Los partos pretérmino son responsables de entre un 75 y un 80% de la muerte perinatal de más de la cuarta parte de la morbilidad a largo plazo y de la mayoría de las complicaciones neurológicas y respiratorias que pueden presentar los neonatos (68).

El parto prematuro ha sido un problema de salud pública desde antaño, y a pesar de que a través de los años la viabilidad del parto a término ha mejorado, en los casos en los que el neonato sobrevive, se pueden llegar a presentar otra clase de complicaciones. Existen diversos factores que originan partos pretérmino, pero están poco estudiados y se desconoce la importancia que tiene cada uno, aunque existen muchos de relevancia como lo son las infecciones, el sufrimiento fetal, el estrés materno e incluso la etiología: en Latinoamérica el 70% son partos pretérmino espontáneos (69).

Además de la pérdida de vidas, el nacimiento prematuro representa costos económicos y emocionales considerables para las familias, las comunidades y para el sistema de salud. Al costo socioeconómico se le suma un incalculable costo emocional.

Al año, en el mundo, ocurren cerca de 13 millones de partos prematuros. Su frecuencia varía de 5 a 11% en las regiones desarrolladas y hasta 40% en algunas regiones muy pobres (70).

En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años; sin embargo, existen regiones del país con elevada morbilidad y mortalidad materno-infantil. Entre los 15,178 recién nacidos vivos de un estudio realizado en el centro perinatal de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social del estado de Yucatán en el segundo periodo, 63% de las 139 muertes neonatales ocurrió en menores de 32 semanas de embarazo al nacimiento y 31% en menores de 28.5. (71)

La prematuridad es un estado que se relaciona con la desnutrición y los trastornos del desarrollo psicomotor, y que eleva de manera significativa la mortalidad neonatal, sobre todo por afecciones debidas a la inmadurez y cuando se vincula con la pobreza. La carga económica social anual asociada con el parto prematuro en Estados Unidos excedió los 26,200 millones de dólares, lo que representa 51,600 dólares por prematuro nacido en el año 2005. Además de los costos de estimulación temprana, educación especial (72)

Un estudio realizado en el Hospital Regional de Especialidades núm. 23 del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, México, arrojó con los siguientes resultados: en los recién nacidos con peso entre 500 y 1,500 g y estancia hospitalaria de 23 días, los costos ascendieron a 322,000 pesos; para quienes pesaron entre 1,500 y 2,000 g con 12 días de hospitalización, el costo promedio fue de 72,000 pesos; mientras que fue de 2,500 pesos en los neonatos con peso entre 2,000 y 3,500 g y 2 días de hospitalización. Lo que indica una relación inversamente proporcional entre el costo y la edad y peso de los neonatos (73).

Si un parto pretérmino es diagnosticado a tiempo, es fácil proporcionar un tratamiento adecuado para la madre embarazada. Los parámetros que proporcionan las señales de EHG pueden ser usados para la pronta predicción de partos prematuros (21). Es importante continuar con la investigación sobre los parámetros de EHG y su relación específica con partos pretérmino y distocias, pues los estudios realizados hasta ahora a pesar de que comprueban la importancia de la relación entre las anomalías de contracciones uterinas y los problemas mencionados previamente, aun se necesita de una amplia investigación, que lleve a la creación y uso de nuevos algoritmos que permitan explicar la relación entre las contracciones uterinas durante el parto y las distocias y los partos pretérmino.(23,43,74) Además de que las ventajas económicas que podría tener, junto con los beneficios para la salud de la madre y el recién nacido (19).

5. Planteamiento del Problema

Existen diferentes métodos para dar seguimiento al progreso de un embarazo: desde la percepción materna, la palpación manual, algunos dispositivos que usan catéteres, tocografía interna, y la más usada en la actualidad que es la tocografía no invasiva.

Hallazgos indican que la monitorización del trabajo parto a través del EHG repercute en el éxito o el fracaso de este, puesto que proporciona datos de relevancia para identificar distocias, e incluso a predecir partos prematuros (75). Algunos estudios indican que el análisis espectral del EHG proporciona una estimación precisa de la presión intrauterina, a pesar de ello, el EHG no figura dentro de los estudios de cabecera de vigilancia materno-fetal. (23). Los estudios de electromiografía uterina o electrohisterografía aportan datos de mayor significancia que el resto de los usados actualmente, sin embargo dentro del ámbito clínico, el registro aún es poco conocido (23).

Los dispositivos actualmente usados resultan útiles para el monitoreo fetal, sin embargo, la información proporcionada no es suficiente para el diagnóstico de irregularidades en las contracciones al momento del trabajo de parto, algunas carecen de credibilidad, son incómodas, o suelen ser de naturaleza invasiva (18). La señal de EHG es una señal representativa que proporciona información de relevancia sobre la condición del útero, por ello, durante los últimos años, ha sido objeto de múltiples estudios de investigación y ha probado ofrecer información de interés para la predicción de partos pretérmino (58). Los métodos más comunes para tratar las señales son métodos lineales, a pesar de que las señales fisiológicas son señales altamente no lineales (43). Adicionalmente, los métodos lineales asumen ciertas restricciones que no son totalmente aplicables en las señales fisiológicas, por ello últimamente se ha puesto atención entre los grupos de investigación, en el análisis de tipo no lineal, con resultados ampliamente favorables (59,76).

García-González asegura que futuros trabajos en el ámbito del procesamiento de señales, deben no únicamente ampliar el número de pacientes, o variables, sino que, al hacerlo, se considere siempre a la señal de EHG como una señal compleja (28). La aplicación de los métodos no lineales como SampEn y MSE para el análisis de las señales fisiológicas ha permitido obtener información sobre la complejidad de las señales, dichos métodos han demostrado ser útiles para discriminar entre condiciones fisiológicas y patológicas (46,58).

Estudios recientes indican que la aplicación del método de PhEn es de gran utilidad para tratar señales fisiológicas por su poder de diferenciación y estabilidad, en comparación con otros métodos de análisis entrópicos (52,77) y más recientemente se ha demostrado que podría ser de importancia para diferenciar entre el mujeres en presencia y ausencia de contracciones uterinas (47), incluso podría proporcionar

información de mayor relevancia que las obtenida a través del método de MSE. En este sentido, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Puede la aplicación de métodos no lineales basados en la entropía en series de tiempo de señales de EHG, contribuir en la diferenciación entre señales propias de partos pretérmino, en comparación con partos a término?

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Comparar la dinámica eléctrica uterina durante el trabajo de parto a término y pretérmino utilizando métodos no lineales de análisis de señales basados en la entropía.

6.2 Objetivos específicos

- Analizar la dinámica de las señales de EHG en trabajo de parto a término y pretérmino a través del método Entropía Multiescala (MSE).
- Analizar la dinámica de las señales de EHG en partos término y pretérmino a través del método *PhEn*.
- Evaluar la no linealidad de las señales de EHG mediante un análisis de subrogados usando MSE y PhEn como índices estadísticos.

7. Hipótesis

La aplicación de métodos de análisis no lineales basados en la entropía (MSE y PhEn) en señales de EHG permitirá identificar cambios en la dinámica eléctrica uterina entre trabajos de parto a término y pretérmino.

8. Metodología

El proyecto se dividió en 4 etapas, cada una de las etapas contó con actividades individuales y un desarrollo que será descrito a continuación.

Las etapas del proyecto a manera de proceso pueden verse en la figura (10). La primera etapa fue nombrada “Preprocesamiento”, seguida de la etapa de “Procesamiento” y, por último, la etapa tres y cuatro, a las que llamamos “Análisis de subrogados” y “Análisis Estadístico”.

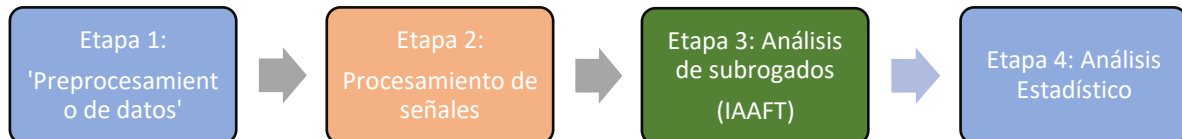


Figura 10. Proceso de las etapas del proyecto.

8.1 Preprocesamiento de datos

La etapa 1 comenzó obteniendo los registros de una base de datos, esta proviene de una previa línea de investigación realizada por Reyes-Lagos dentro del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, Toluca de Lerdo, Méx. Del año 2018 a 2020. La base de datos contenía señales transabdominales de dos grupos de mujeres embarazadas, el primer grupo estaba conformado por mujeres en trabajo de parto activo pretérmino (PT), esto es: menor o igual a 37 semanas de gestación y el segundo grupo incluyó a aquellas mujeres en de trabajo de parto activo a término (PT) con más de 38 semanas de gestación. La suma del total de los dos grupos resultó en 87 registros, 34 de los cuales son pertenecientes a pretérmino (PP) y 53 de término (PT). Los criterios de inclusión y exclusión de las participantes fueron establecidos mediante los parámetros que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de los grupos de participantes en etapa de parto a término (PT) y parto pretérmino (PP).

Criterios de Inclusión	PT	PP
Edad	18-32	18-32
Residencia	Valle de Toluca	Valle de Toluca
Edad Gestacional (semanas de gestación)	39 - 41 SDG	<35 SDG
Índice de Masa Corporal (IMC)	18.5 - 24.9 kg/m ²	18.5 - 24.9 kg/m ²
No. Contracciones/10min	3- 4	3- 4
Dilatación cervical (cm)	Al menos 4cm	Al menos 4cm
Borramiento Cervical (%)	50%	50%
Sin administración Tocolíticos	✓	✓
Sin anestesia Epidural (durante registro)	✓	✓
Sin presencia de ruptura prematura de membranas	✓	✓
Consentimiento Informado	✓	✓
Antecedentes	PT	PP
Sin enfermedad crónico-degenerativa	✓	✓
Sin preeclampsia	✓	✓
Sin cardiopatías	✓	✓
No presentar embarazos gemelares	✓	✓
No fumadoras, no abuso de drogas	✓	✓
Criterios de Exclusión	PT	PP
Señal fisiológica ruidosa	✓	✓
Recién nacido con presencia de malformaciones congénitas	✓	✓

Descripción de la base de datos de EHG

Los registros fueron realizados con el monitor materno-fetal Monica AN24 (*Monica Healthcare System, Nottingham, Reino Unido*), con una frecuencia de muestreo de 900Hz. Se emplearon electrodos desechables (*Ambu, BlueSensor VL, Ambu A/S, Ballerup, Dinamarca*), antes de su colocación se limpió la zona del abdomen y vientre, utilizando alcohol y una cinta abrasiva para exfoliar la piel buscando un mejor contacto y conductividad. La configuración de los electrodos utilizada fue la misma que aparece en la figura 11, esta disposición de los electrodos está estandarizada por el dispositivo de monitoreo Monica AN24.



Fig. 11. Disposición de electrodos para estudio transabdominal con monitor materno-fetal Monica AN24. “AN24 skin exfoliation and electrode placement- <https://vimeo.com/163262219>”. Imagen tomada de (78)

Los registros fueron visualizados mediante el software “Monica DK, versión 1.9” (Monica Healthcare System, Nottingham, Reino Unido), un programa dedicado específicamente al dispositivo Monica AN24.

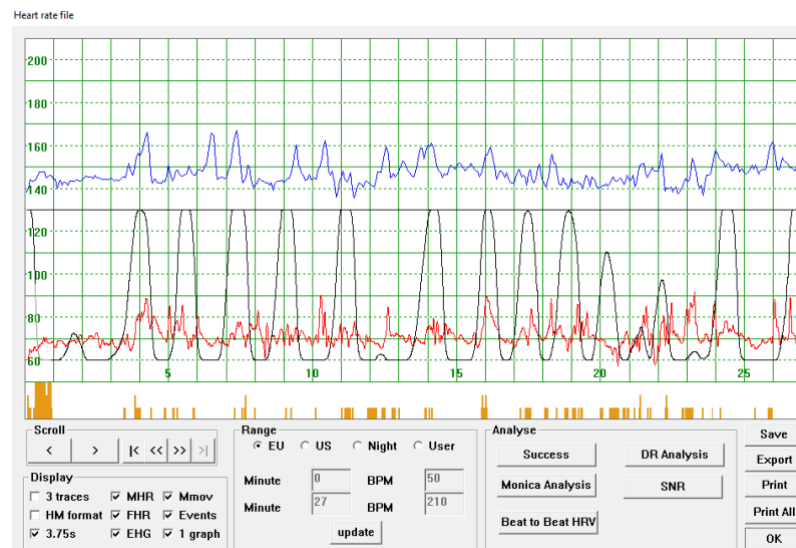


Figura. 12. Registro realizado con el monitor materno-fetal Monica AN24 y visualizado mediante Monica DK, versión 1.9, (Monica Healthcare System, Nottingham, UK.).

En la figura 12, se observa la representación del Monica DK, versión 1.9, de uno de los estudios realizados a las mujeres gestantes. Se pueden ver diferentes gráficas, en color negro está representada la señal envolvente de la actividad eléctrica uterina o contracciones, la señal de color rojo indica el ritmo cardíaco materno, la señal azul manifiesta el ritmo cardíaco fetal y, por último, la actividad de movimiento por parte de la madre se muestra en la parte inferior a manera de barras en color naranja; todas las señales están representadas con respecto al tiempo (minutos).

Se procedió con la selección de los registros, basándonos en los criterios propuestos específicamente para cada grupo y así continuamos con el procesamiento. Los criterios para la selección fueron los siguientes:

- Para ambos grupos PP y PT: que los registros adquiridos manifestaran segmentos en donde se presentaran de tres a cuatro contracciones en 10 minutos (trabajo de parto activo) y que el segmento seleccionado tuviera la menor cantidad de interferencia posible (movimientos maternos).
- Para grupo PP: semanas de gestación (SDG) menor o igual a 35, correspondientes a trabajos de parto muy prematuro (79).
- Para grupo PT: SDG mayor o igual a 38 (80).

Después de la selección se exportó únicamente el archivo de la señal de EHG en formato de texto. Durante este último proceso el programa Monica DK, versión 1.9 aplicó a las señales un filtrado pasa-banda con frecuencias de 0.2Hz a 1Hz, ya que la frecuencia dominante del EHG se encuentra dentro de este último rango y, en conjunto se realizó un submuestreo para reducir la carga computacional, llevando la frecuencia de muestreo inicial de 900Hz a 20Hz (47).

Se procedió con la fase final de la primera etapa, la segmentación de las señales de EHG a partir de los archivos de texto extraídos, mediante el uso de MATLAB® versión R2019a (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Se recortó una porción equivalente a 10 minutos de registro, con la condición de que cumpliera con las características mínimas de los criterios de selección. Resultando en un total de 18 segmentos para el grupo PP y 30 segmentos para el grupo PT; estos a su vez fueron almacenados como archivos de texto e insertados en una matriz de Excel.

8.2 Procesamiento de señales

Para la segunda etapa “Procesamiento de las señales” los segmentos de EHG fueron procesados mediante los algoritmos: Entropía Multiescala y Entropía de Fase (Por sus siglas en inglés MSE y PhEn, respectivamente). Ambos algoritmos son utilizados como métodos de análisis para series de tiempo no lineales (complejas). A continuación, se describe el fundamento teórico de ambos algoritmos.

8.2.1 Entropía Multiescala (MSE)

La entropía multiescala (MSE) evalúa la complejidad para un sistema dinámico no lineal en diferentes escalas de tiempo (81). La diferencia con otros métodos radica en que los algoritmos tradicionales cuantifican la regularidad de las series de tiempo, donde la entropía crece a medida que el desorden se hace más presente y, por lo tanto, al ruido o señales con mucha aleatoriedad se les otorga una alta entropía, sin embargo, es importante señalar que la complejidad dinámica de un sistema no está directamente relacionada con su entropía, por ejemplo, el ruido no es una serie realmente compleja ya que carece de correlación en sus datos y la información se ve degradada cuando los datos son completamente aleatorizados. En comparación, la MSE toma en cuenta la fluctuación compleja temporal de los sistemas, la

correlación de los datos y logra distinguir ruido o señales aleatorias de las verdaderamente complejas (45).

8.2.1.1 Método MSE

A partir una serie de tiempo discreta unidimensional $\{x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_N\}$ se construye una serie de tiempo consecutiva de grano grueso, $\{y^{(\tau)}\}$, el factor de escala corresponde a τ . El proceso consiste en dividir la serie de tiempo original de tamaño N , en un número τ de ventanas sin superposición. Posteriormente se calcula el promedio de los puntos contenidos dentro de cada una de las ventanas (serie de grano grueso) mediante la fórmula (1):

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, 1 \leq y_j \leq \frac{N}{\tau} \quad (1)$$

Dentro de la Ec. (1). x_i representa un punto que refiere un dato en la serie de tiempo original, mientras que y_j es otro punto que pertenece a la nueva serie de tiempo generada.

Por lo tanto, la primera escala de tiempo es igual a la serie original de tiempo, ya que se divide entre uno (donde $\tau = 1$). El tamaño de la serie de tiempo de grano grueso será igual a la longitud de nuestra señal original entre el factor de escala, τ . Finalmente, se calcula la entropía SampEn para cada serie de tiempo de grano grueso, $y_j^{(\tau)}$. (47,82)

Nuestra elección para los parámetros de la MSE presentó los siguientes valores: 20 para el factor de escala (τ). Para la SampEn un valor de 2 para m (la longitud de la secuencia) y un nivel de tolerancia r de 0.15, posteriormente realizamos el procesamiento de nuestros segmentos de EHG para ambos grupos, PP y PT. El algoritmo a manera de código, desarrollado en MATLAB® versión R2019a (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA), se puede observar en la figura 13. El algoritmo de MSE que utilizamos se encuentra disponible en forma gratuita en <http://www.psynetresearch.org/tools.html>.

```

function e = msentropy(input,m,r, factor)

y=input;
y=y-mean(y);
y=y/std(y);

for i=1:factor
    s=coarsegraining(y,i);
    sampe=sampenc(s,m+1,r);
    e(i)=sampe(m+1);
end
e=e';

```

Figura. 13. Código de algoritmo MSE. Programa MATLAB® versión R2019a (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)

8.2.2 Entropía de Fase PhEn

La entropía de fase por su parte es un método que cuantifica la distribución de una señal dentro de una gráfica conocida como “*Second Order Difference Plot*” (SODP, por sus siglas en inglés), la representación está contenida dentro de un espacio de fase, donde se puede observar la dinámica de un sistema exponiendo cada posible estado subyacente al sistema como un punto único en un plano multidimensional. A partir de la SODP de la Fig. 14, Rohila y Sharma han propuesto un nuevo método para cuantificar la complejidad de señales fisiológicas (52).

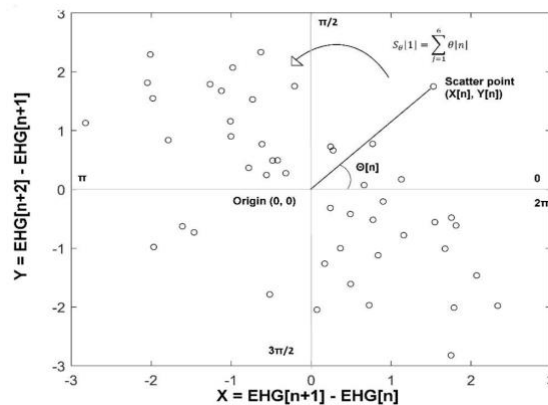


Fig. 14. Representación del espacio de fase, como una gráfica de diferencia de segundo orden (SODP). Se divide el espacio en 4 cuadrantes (k), para poder cubrir la extensión de todos los ángulos de pendiente para cada punto disperso ($0 - 2\pi$). Imagen tomada de (47)

La SODP parte de una gráfica conocida como gráfica de Poincaré, esta es una gráfica de dispersión generada a partir de datos consecutivos de una serie de tiempo, donde mediante el coeficiente de correlación de Pearson, (r), se logra

estimar la variabilidad de la serie de tiempo en un término a corto y largo plazo. También tenemos un par de parámetros que pueden ser definidos mediante la desviación estándar (SD1 y SD2) perpendicular a la línea de identidad (LI), figura 15. (36) La diferencia entre la SODP y la gráfica de Poincaré se percibe en que la SODP permite entender de mejor manera la proporción de variabilidad en los datos de una señal, ya que el análisis de los valores en el tiempo es más compleja y se pueden obtener mayor cantidad de parámetros (47,52).

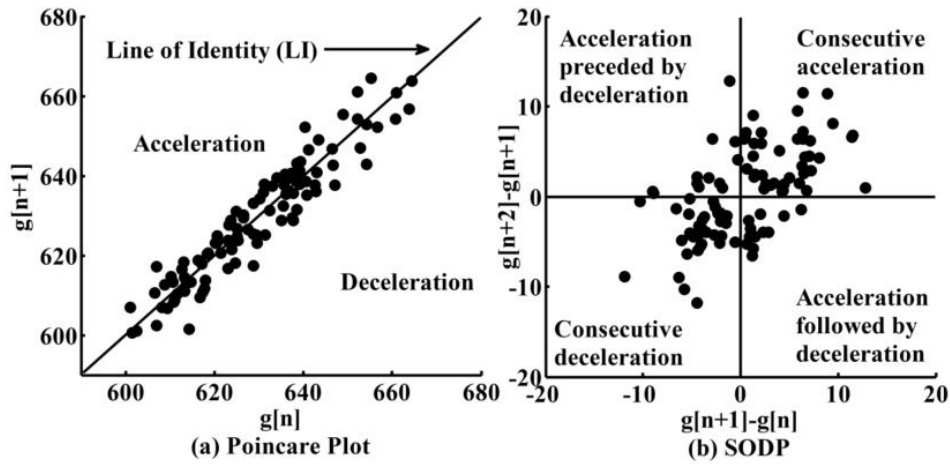


Figura 15. La representación del espacio de fase de la variabilidad del ritmo cardiaco mediante SODP y la gráfica de Poincaré. Imagen obtenida de Rohila y Sharma. Imagen tomada de (83).

Pseudocódigo propuesto por Rohila y Sharma a partir de la SODP:

- 1) A partir de una serie de tiempo $g[n]$ (en nuestro caso particular, la serie de EHG), se calcula $Y[n]$ y $X[n]$, de acuerdo con las ecuaciones (4 y 5) y se genera un espacio gráfico de dispersión de $Y[n]$ con respecto a $X[n]$.

$$Y[n] = EHG[n + 2] - EHG[n + 1] \quad (4)$$

$$X[n] = RHG[n + 1] - EGH[n] \quad (5)$$

- 2) Obtener el ángulo de la pendiente para cada uno de los puntos de dispersión ($\theta[n]$) como se observa en la figura 15, a partir del origen (0,0). El espacio es dividido en cuatro cuadrantes, para así cubrir la extensión de los ángulos de pendiente, mediante la función arcotangente.

$$\theta[n] = \tan^{-1} \frac{Y[n]}{X[n]} \quad (6)$$

- 3) Dividir el plano en k sectores y obtener la pendiente acumulada (S_θ)

$$S_{\theta}[i] = \sum_{j=1}^{M_i} \theta(j) \quad (7)$$

Donde, $i = 1, 2, \dots, k$, y M_i es el número de puntos en el sector i -ésimo.

- 4) Dividir la sumatoria pendiente acumulada obtenida de cada sector ($S_{\theta}[i]$) entre la pendiente acumulada del plano entero ($\sum_{i=1}^k S_{\theta}[i]$), y con ello poder obtener la probabilidad de su distribución $p(i)$.
- 5) Por último, calcular la entropía Shannon de $p(i)$ la cual resulta en la entropía de fase, como se muestra a continuación en la Ec. (8).

$$PhEn = \frac{-1}{\log k} \sum_{i=1}^k p(i) \log p(i) \quad (8)$$

La PhEn mide el grado de dispersión de la serie de tiempo dentro de la SODP, esto es, entre exista mayor dispersión de la señal PhEn será más grande, expresando así una mayor no linealidad en su comportamiento, como también una menor compresibilidad de la serie de tiempo. Al igual que para la MSE, PhEn será aplicada a cada uno de los segmentos de EHG de los grupos PP y PT.

8.2.3 Análisis de subrogados

El análisis de subrogados es un método propuesto por Theiler et al., 1992, como un acercamiento estadístico que identifica la no linealidad en las series de tiempo. Para este estudio en particular la aplicación del método de análisis y el algoritmo de *Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform* (IAAFT) se realizó sobre los segmentos resultantes del procesamiento mediante PhEn y MSE, buscando determinar cuál de entre ambos métodos de procesamiento es más útil para diferenciar los grupos de estudio con base en características correspondientes a un proceso dinámico no lineal subyacente (54).

De manera general, el método de subrogados consiste en crear una hipótesis nula (H_0), la cual no es más que un modelo que intenta explicar los datos o la dinámica que subyace al sistema. La H_0 en el análisis de subrogados asevera que el proceso subyacente es lineal; en estadística la H_0 se toma como válida por defecto, con esta premisa se probó la H_0 buscando demostrar que no es un modelo apto para describir la serie de tiempo, detectando de esta manera la no linealidad. Las pruebas de H_0 requieren de dos partes principales: La H_0 que es contra quien serán comparadas las observaciones y, los elementos estadísticos de discriminación (valores cuantificadores de alguna característica de la serie de tiempo) (54,84).

Los subrogados son una secuencia artificial de series generadas aleatoriamente a partir de una serie original, es crítico que cumplan con las mismas propiedades de probabilidad y distribución que esta última. Para su creación existen múltiples algoritmos, pero se optó por utilizar el algoritmo de *Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform* (IAAFT) ya que ha demostrado ser adecuado para analizar señales de EHG (47), (84).

8.2.3.1 IAAFT

El algoritmo IAAFT es una versión actualizada del algoritmo *Amplitude Adjusted Fourier Transform* (AAFT), propuesto por Thomas Schreiber and Andreas Schmitz. La diferencia principal contra el algoritmo AAFT es que los subrogados generados mantienen la misma probabilidad y distribución (84,85).

El algoritmo comienza con la serie original de tiempo, $\{m_n\}$, donde $n = \{0, 1, \dots, N - 1\}$. Después se aleatorizan los datos de la señal y se continua con la etapa iterativa, que consiste en ajustar el espectro de Fourier (espectro de potencia) y la amplitud (probabilidad de distribución) hasta que converjan estos dos parámetros, cuando esto se logra el algoritmo termina el proceso y como resultado se tiene un subrogado de la serie de tiempo original (86,87).

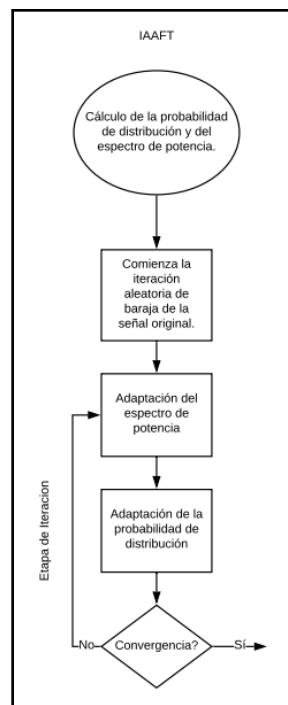


Figura 16. Diagrama de flujo del algoritmo de IAAFT.

En la figura 16 se puede observar el algoritmo que fue usado para crear los subrogados de las señales de EHG originales. Las series de tiempo original fueron el equivalente a los segmentos resultantes de la etapa de procesamiento. De cada

uno de los segmentos se generaron 200 subrogados para cada escala de tiempo y para la aceptación o rechazo de la H_0 se calculó el percentil 5 de los subrogados, considerando que los subrogados tienen una distribución Gaussiana. Si el valor calculado del percentil 5 para los grupos de subrogados resulta ser menor o igual al valor original de los segmentos procesados en cada escala de tiempo, entonces la H_0 sería aceptada, de lo contrario tendría que ser rechazada (88). Por último, se obtuvo el porcentaje de rechazo y a manera en que este fue mayor (tendiendo al 100%) se consideró que la serie de tiempo poseía mayor no linealidad, ya que se rechazó la H_0 (proceso dinámico subyacente que asume linealidad de los datos) (86).

8.1.4 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa GraphPad Prism, versión 8.0.2 para Windows, (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com). Al igual que en la etapa anterior se trabajó con los segmentos de EHG de ambos grupos (PP y PT) procesados con los algoritmos de entropía PhEn y MSE. La principal intención fue la de hallar diferencias significativas entre los grupos de estudio. Se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0.05$.

Los análisis estadísticos que ejecutaron fueron los siguientes:

- Área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés).
- ANOVA de dos vías seguida de una prueba post-hoc con una prueba post-hoc de LSD de Fisher.
- Análisis de chi-cuadrada.

Por otra parte, se hizo uso del mismo programa graficar los resultados en curvas con barras de error que se obtuvieron a partir del procesamiento mediante PhEn y MSE, así como del análisis de subrogados, esto con la intención de visualizar el comportamiento de nuestras series de tiempo y evaluar la metodología aplicada.

9. Resultados

La figura 18 muestra los resultados de la media \pm SD de los valores obtenidos de manera posterior al procesamiento de los grupos PP y PT mediante los dos métodos de análisis seleccionados: MSE y PhEn. En la línea roja continua se representa al grupo PP y en la línea azul continua al grupo PT, esto se observa para ambos paneles **a** y **b**, que corresponden al método de MSE y PhEn, respectivamente.

Dentro de la Fig. 18**a**, fueron encontradas diferencias significativas ($p < 0.05$) para las tres primeras escalas de tiempo analizadas con el estimador MSE, $1 < T < 3$, donde el grupo PT se encuentra por encima del PP, y si bien en las escalas consecutivas no existe alguna diferencia significativa, se puede observar que hay una tendencia de separación entre los grupos hasta la octava escala (T) = 8. También se observa un constante decremento en la diferencia entre medias a medida que las escala (T) va incrementando su valor.

Al contrario de la figura 17a, se observa que en la figura 17b que muestra los valores de *PhEn*, que no existen diferencias significativas entre las medias de ambos grupos.

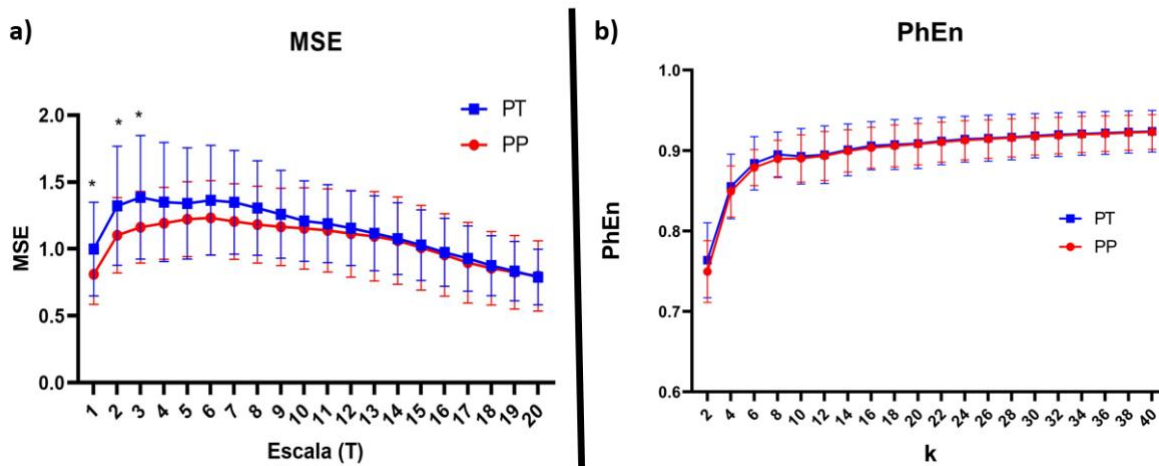


Figura 17. a) Valores promedio de entropía multiescala (MSE) con un rango de escala, $1 < T < 20$, realizado a las series de tiempo obtenidas de un registro de electrohisterografía (EHG) para dos grupos de mujeres embarazadas: con trabajo de parto activo a término (PT, línea azul continua, mayor o igual a 38 semanas de gestación, $n=30$) y trabajo de parto activo pretérmino (PP, línea roja continua, embarazo menor o igual a 35 semanas de gestación, $n=18$); **b)** valores promedio de la entropía de fase (PhEn), con un rango de escala $2 < k < 40$ aplicado al EHG de los mismos grupos de participantes (PP y PT). * $p < 0.05$ entre valores de PP y PT, de acuerdo a la prueba post-hoc LSD de Fisher.

Al evaluar el porcentaje de no linealidad de las series de tiempo a través del análisis de subrogados con el método IAAFT, se encontró que efectivamente existe un proceso no lineal. Los resultados del tratamiento realizado con *PhEn* en el rango de escalas $2 < k < 40$ para PT (línea azul) y PP (línea roja) se muestran en la figura 18. Observamos que para la mayoría de los valores de k el porcentaje de no linealidad es más alto para la media del grupo PT, en comparación con la media del grupo PP. Dicha diferencia se es más notable en las escalas más pequeñas, específicamente para el rango $2 < k < 6$, con una diferencia mayor al 15% de no linealidad del grupo PT sobre el PP, esto únicamente para el valor de escala $k = 2$, mientras que para las dos escalas consecutivas el valor del porcentaje de no linealidad del grupo PP supera al grupo PT en un poco más del 9%. Sin embargo, para las escalas en el rango $12 < k < 16$ se observa una ligera deflexión para los valores de PT, indicando así una menor no linealidad para estas escalas. Por otra parte, el porcentaje de no linealidad para PP se mantiene constante a partir de la escala $k = 10$. Sin embargo, el análisis de Chi cuadrada reveló que no existen diferencias significativas ($p > 0.05$) para ningún valor de k .

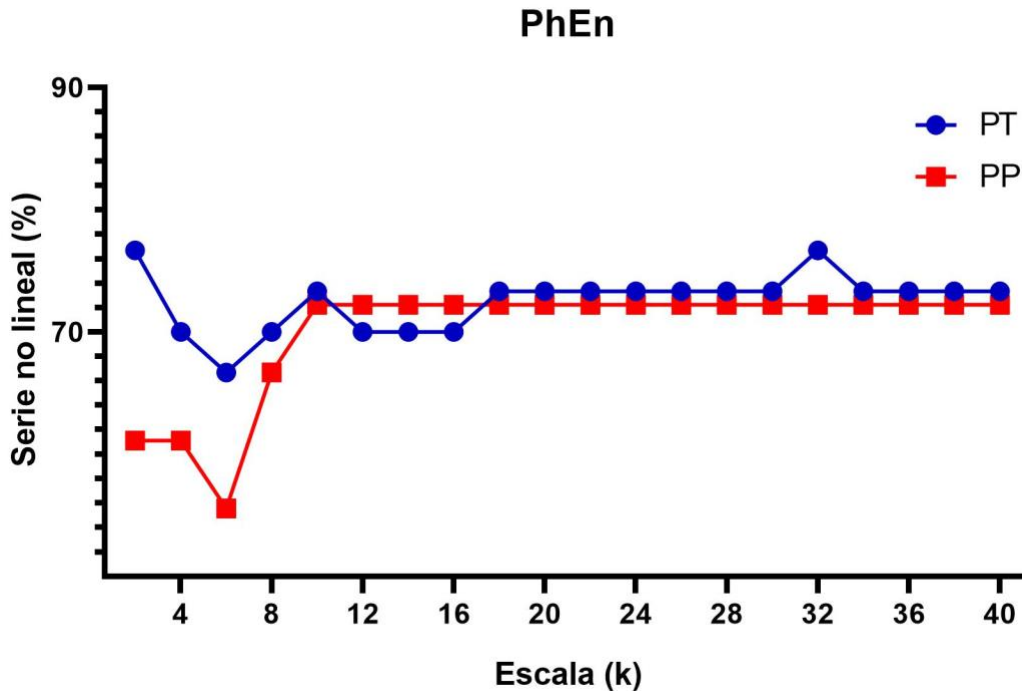


Figura 18. Se muestra el porcentaje de no linealidad obtenido mediante el análisis de subrogados IAAFT aplicado a la PhEn. Los resultados en el gráfico para nuestros grupos de mujeres con trabajo de parto activo pretérmino (línea roja continua) y término (línea azul continua).

Adicionalmente, en la figura 19 se observa la gráfica resultante del análisis de subrogados utilizando MSE como elemento estadístico, este contiene 20 escalas en su totalidad. Al igual que sucede en el caso anterior, en general el grupo PT presenta un porcentaje de no linealidad más alto en comparación con el grupo PP durante las primeras seis escalas $1 < k < 6$. La diferencia más notable ocurre en la escala seis, con una diferencia del 40% (44.45%) de no linealidad del grupo PP sobre el PT, las demás escalas restantes del intervalo antes mencionado presentan una diferencia por encima del 25% entre ambos grupos. A partir de la séptima escala ($k = 7$) las diferencias entre ambos grupos se vuelven más pequeñas y es posteriormente a la escala nueve $k = 9$ donde ya no existe diferencia alguna entre las medias de los grupos (PP y PT). A diferencia del método PhEn, al realizar un análisis de Chi Cuadrada sobre los resultados obtenidos con MSE, se puede apreciar que existen diferencias estadísticamente significativas en el rango $4 < T < 6$; como se aprecia en la figura 19.

Las escalas de MSE, $4 < \tau < 6$, fueron las únicas que mostraron diferencias significativas mediante el análisis de Chi Cuadrada tomando en cuenta un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$) reportando los siguientes valores de p para cada escala: $p = 0.0343$ ($\tau = 4$); $p = 0.0016$ ($\tau = 5$); $p = 0.0056$ ($\tau = 6$). Asimismo, es importante mencionar que, tras realizar el análisis de Chi Cuadrada, PhEn no

muestra ninguna diferencia significativa en la no linealidad, por el contrario, MSE tiene diferencias significativas para tres escalas en la no linealidad, convirtiéndolo en un método más adecuado para detectar características no lineales en el EHG en dichas condiciones de estudio.

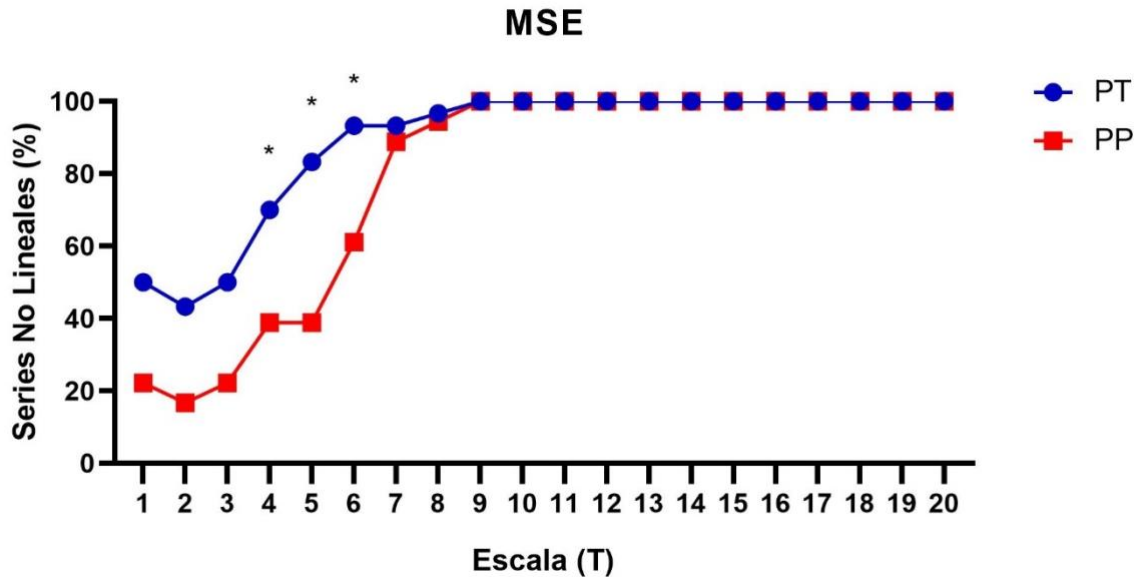


Figura 19. Se muestra el porcentaje de no linealidad obtenido mediante el análisis de subrogados IAAFT aplicado al método de MSE. Los resultados corresponden a los grupos de mujeres con trabajo de parto activo pretérmino (línea roja continua) y término (línea azul continua). El asterisco (*) indica las escalas que tuvieron una diferencia estadísticamente significativa con el análisis de Chi Cuadrada.

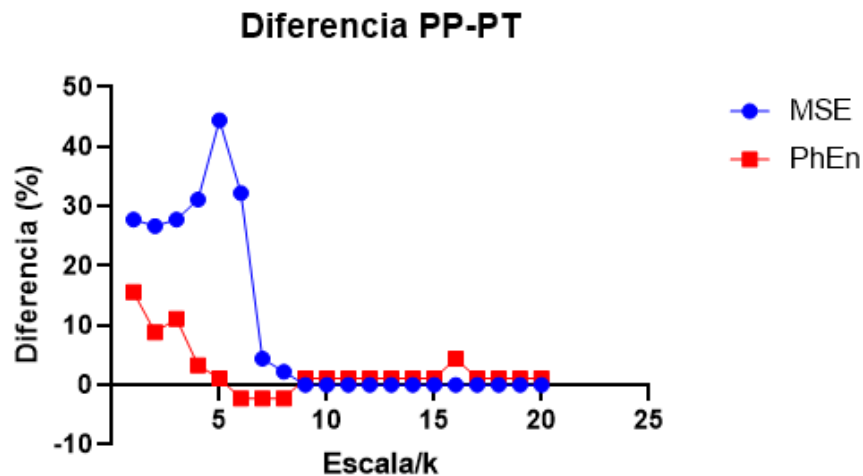


Figura 20. Diferencias de porcentaje de no linealidad entre ambos métodos de análisis no lineal MSE (línea azul continua) y PhEn (línea roja continua). Las escalas de ambos métodos fueron sobrepuestas para poder realizar una adecuada comparación entre los métodos.

En la figura 20 se pueden observar las diferencias entre los porcentajes de no linealidad de los grupos PP y PT con los métodos MSE y *PhEn* representados con líneas de color azul continuo y rojo continuo, respectivamente. Para esta grafica se alinearon los valores de la escala 1 de MSE con el valor de $k = 2$ de *PhEn*, la escala 2 con $k = 4$, la escala 3 con $k = 6$, y así sucesivamente hasta la escala 20 y $k = 40$. Lo que permite comparar la diferencia de porcentajes obtenidos con ambos métodos, corroborando que para ambos casos los valores más pequeños en el eje x son los que tienen valores más altos de diferenciación. Mientras que los más grandes son prácticamente nulos para *PhEn*, o nulos en el caso de MSE.

10. Discusión

El propósito principal de nuestro estudio fue la comparación de dos métodos de análisis no lineal, MSE y *PhEn*, los cuales fueron utilizados para la evaluación de la entropía en series de tiempo obtenidas a partir de registros de EHG realizados a dos grupos de mujeres embarazadas, grupo PP: con trabajo de parto activo pretérmino, menor o igual a 35 semanas de gestación (SDG); y el grupo PT: con trabajo de parto activo a término, mayor o igual a 38 SDG. Después de procesar los datos con MSE y *PhEn* se procedió a realizar un análisis de subrogados (IAAFT) con el fin de encontrar cuál de los dos métodos permite lograr una mayor distinción entre los grupos de estudio y establecer el tipo de dinámica que subyace a las series de tiempo.

El artículo de referencia para este trabajo (47), sugiere la posibilidad de un mayor poder de diferenciación para estudios de EHG, sin embargo, la diferencia casi imperceptible a la vista entre los valores de la media para el método *PhEn*, podría ser un indicador de que la MSE (figura 17b) puede ser un método de análisis más útil en comparación con la *PhEn* (figura 17a) al momento de ser aplicados en los grupos de mujeres con PT y con PP.

Se destaca que como se observa en las figuras 18 y 19, el grupo PT contiene valores mayores de MSE, lo cual es interesante y podría sugerir procesos fisiológicos no lineales encargados de generar mayor cantidad de uniones tipo gap entre células para coordinar respuestas metabólicas y eléctricas. Dicho comportamiento podría vincularse a una gran cantidad de actividad fisiológica y eléctrica, respuestas hormonales y demás procesos involucrados en el proceso del trabajo de entrelazados de forma compleja (76). A diferencia de procesos patológicos como el PP, la entropía elevada para el grupo PT indicaría que hay diversos factores que intervienen en la señal y enriquecen sus fluctuaciones, otorgando así un mayor valor de complejidad para la actividad uterina durante el trabajo de parto a término (46).

Ambos métodos han sido utilizados en la evaluación de la entropía en señales de EHG para mujeres con trabajo de parto activo en distintas etapas (47). Pero Rohila y Sharma (52) fueron quienes propusieron el método de *PhEn* como una alternativa eficaz en la evaluación de la compresibilidad y la aleatoriedad para señales fisiológicas complejas, específicamente en registros de la variabilidad en la

frecuencia cardiaca, mediante la introducción de una gráfica SODP. Este método mostró mayor capacidad para discriminar potencia y estabilidad al compararlo con otros métodos. Sin embargo, nuestros resultados indican que el método de MSE, el cual hace uso de la entropía de muestra o *SampEn*, fue más apropiado que PhEn para detectar diferencias significativas, logrando diferenciar claramente en los valores de entropía entre los dos grupos de estudio.

A pesar de que en los procesos patológicos existen características que hasta ahora se consideran de mayor aleatoriedad en las señales, con una mayor incomprendibilidad o tendencia al desorden (89), en este estudio al comparar entre el grupo control (PT) y otro patológico (PP), es el grupo patológico el que tiene porcentajes de no linealidad más bajos, ya sea con *PhEn* o con MSE. Este hallazgo concuerda con estudios previos que hicieron uso de métodos de análisis no lineal como MSE, *SampEn* y *PhEn* (46,77). Esto, probablemente debido a que un grupo control o un grupo sano, tiene una mayor riqueza y complejidad en las señales que intervienen en el proceso de gestación y estos factores se ven incrementados a medida que se aproxima el parto, se entiende entonces así que, para este proceso fisiológico en particular, el grupo PT tendrá una mayor entropía que el PP, por toda la actividad y elementos que interaccionan entre sí para llevar a cabo el parto.

Dentro del alcance del presente trabajo en el área clínica se considera que la presente investigación y la rama a la que corresponde, podrían ayudar en un futuro a identificar si el proceso de gestación que está tomando lugar pertenece a un parto de tipo pretérmino y, por lo tanto, anticipar la toma de decisiones y medidas adecuadas buscando prevenir los riesgos que este tipo de nacimiento presenta a la población de mujeres embarazadas y a los neonatos. Los criterios de inclusión utilizados en este estudio y la forma en la que se adquirieron las series de tiempo son factores determinantes en los resultados de este, por lo que es importante refinar el proceso de adquisición junto con los criterios de inclusión de las participantes.

PhEn aun no es completamente adoptado como un método de análisis electrohisterográfico, en este estudio el poder diferenciador de dicho método no es tan notable como en estudios anteriores, no obstante, justo ahí reside la importancia de seguir estudiándolo, contraponerlo con otros métodos, encontrar sus limitaciones, y adaptarlo. Al utilizar MSE se debe ser cuidadoso al momento de hacer interpretar los resultados ya que según (90) diferentes sistemas dinámicos pueden exhibir las mismas cualidades dependiendo del tiempo de muestreo, y que sistemas similares pueden tener diferentes cualidades dependiendo de las escalas de tiempo involucradas.

Valencia et. al. (91) propone la entropía refinada (RMSE), con el fin de contrarrestar ciertas limitaciones de MSE: 1) reducción de la varianza inherente al proceso de granulado grueso (81), logrando con esto evitar la pérdida artificial de entropía; y 2)

la introducción de oscilaciones falsas de MSE ligado al procedimiento de eliminación de escalas temporales rápidas, previniendo así el *aliasing*.

Humeau-Heurtier et. al. (92) hace una recopilación sobre 24 artículos que utilizan MSE, 14 de ellos se centran en aplicaciones novedosas del método, mientras que los artículos restantes se encargan de mejorar algunas de las propiedades existentes de MSE, creando así un método ligeramente distinto que rebasa las limitaciones existentes de este método de análisis. Dados los resultados obtenidos aplicando MSE en el grupo estudiado en este trabajo, resulta pertinente revisar las diferentes metodologías de MSE, como por ejemplo la RMSE, y posiblemente aplicarla para futuros estudios.

11. Bioética

Esta investigación en participantes embarazadas voluntarias está sujeta a normas y principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, el Código de ética médica de Núremberg, así como la normatividad vigente en la República Mexicana que está formulada en el título Quinto de la Ley General de Salud (LGS) y el reglamento en Materia de Investigación para la Salud (RMIS). Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” número de aprobación 2018-10-607”.

12. Conclusiones

Consideramos como las aportaciones más relevantes de este trabajo lo siguiente:

Las escalas más pequeñas (MSE, $1 < T < 3$) son las que tienen un mayor potencial de diferenciación entre las series de tiempo para los grupos PP y PT en señales de EHG, por lo que se destaca su utilidad para futuras investigaciones.

Contrariamente a lo esperado, el método MSE tiene un potencial de diferenciación más alto para estos grupos de estudio y en un número de escalas más amplio que el método de PhEn, lo que podría situarlo como un método más efectivo para el análisis de las series de tiempo de EHG pretérmino. Donde una de sus principales ventajas radica en la distinción entre señales realmente complejas y aquellas que contienen ruido como dinámica subyacente.

La no linealidad de la actividad eléctrica uterina durante el trabajo de parto activo parece estar ligada con procesos fisiológicos no patológicos. Es probable que, para este caso, los mecanismos involucrados en el control de las contracciones uterinas sea más complejo en el grupo a término, dando como resultado una señal con mayores características no lineales; en cambio, en el grupo prematuro las características de no linealidad disminuyen, posiblemente debido a una escasa participación de los mecanismos involucrados en la generación de la actividad eléctrica uterina, disminuyendo así, la riqueza de las fluctuaciones de la señal de EHG.

Los métodos de análisis no lineal tienen un gran potencial en el estudio de las señales fisiológicas, ya que por su comportamiento en el tiempo y la gran cantidad de variables que interactúan entre sí, se requieren métodos que puedan procesar su información y lograr interpretar la dinámica que subyace a las series de tiempo fisiológicas.

13. Referencias

1. Laveda EMF, Martínez ÁF, Antón IB. Histeria: Historia de la sexualidad femenina. *Cult los Cuid.* 2014;18(39):63–70.
2. Parada-Piug R. Útero [Internet]. Lifereder. 2021. Available from: <https://www.lifereder.com/partes-del-utero/>
3. Héctor Mondragón Castro. *Obstetricia Básica Ilustrada. Segunda.* C.V. TSA de, editor. México D. F.; 1987. 144–154 p.
4. F. Martini, M. Timmons RT. *Anatomía Humana.* 6th ed. Pearson Addison Wesley; 2009. 727–740 p.
5. Llusía JB. El Útero: Fisiología y Patología [Internet]. Santos D de, editor. 1997. 1–13 p. Available from: https://books.google.com.cu/books?id=XyENVKG99SQC&printsec=copyright&fbclid=IwAR1_db7dO2LWqVbCT3jhNTAq7fHtJeCf3sBA4EIkOU9Q-Mwl_2JEBjGmjTU#v=onepage&q&f=false
6. Mesa Provecho E. Estudio cualitativo y cuantitativo de la matriz extracelular de leiomioma y miometrio. Efecto del tratamiento con acetato de Ulipristal. Trabajo de Fin de GRado. 2020.
7. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update.* 2010 Jun 14;16(6):725–44.
8. Brosens, Jan J. Nandita M de Souza FGB. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet.* 1995;346:558–60.
9. Brosens JJ, Barker FG, DeSouza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):496–502.
10. Fusi L, Cloke B, Brosens JJ. The uterine junctional zone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):479–91.
11. Editor C. Abnormal labor- *ClinicalKey.* 2019;1–14.
12. B. Silverthorn. D.U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C. & J. *Fisiología Humana: Un enfoque integrado.* 4a ed. 2007.
13. ROMERO R, MAZOR M, MUNOZ H, GOMEZ R, GALASSO M, SHERER DM. The Preterm Labor Syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734(1):414–29.
14. CALDEYRO-BARCIA R, POSEIRO JJ. PHYSIOLOGY OF THE UTERINE CONTRACTION. *Clin Obstet Gynecol.* 1960;3(2):386–410.
15. Alberola Rubio J, Jose. Estudio electrofisiológico del útero humano durante el embarazo a partir de registros no invasivos del electrohisterograma [Internet]. 2017. Available from: <http://roderic.uv.es/handle/10550/59666>
16. Lucile Packard CH. Trabajo de Parto [Internet]. Stanford Children´s Health.

2021. Available from:

<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=trabajodeparto-85-P04320>

17. Degbedzui DK, Mills GA, Kaufmann EE. Development of uterine contraction monitoring system for resource-limited settings. *Biomed Eng - Appl Basis Commun.* 2016;28(6):1–10.
18. Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, McGorray SP, Euliano N, Onkala A, et al. Monitoring uterine activity during labor: A comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(1):66.e1-66.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.873>
19. Hao D, An Y, Qiao X, Qiu Q, Zhou X, Peng J. Development of electrohysterogram recording system for monitoring uterine contraction. *J Healthc Eng.* 2019;2019.
20. Jain S, Saad AF, Basraon SS. *Journal of Woman ' S Reproductive Health* Issn No : 2381 - 862X. *J Woman's Reprod Heal.* 2016;1(3):22–30.
21. P. SA, Subramaniam K, Iqbal N V. A review of significant researches on prediction of preterm birth using uterine electromyogram signal. *Futur Gener Comput Syst.* 2019;98(November):135–43.
22. Matonia A, Horoba K, Jezewski J, Kupka T. Monitoring of contraction activity of uterine muscle by the use of abdominal electrohysterography. *Acta Bioeng Biomech.* 2006;8(2):27–34.
23. Escalante-Gaytán J, Reyes-Lagos JJ, Peña-Castillo MÁ, Echeverría JC, García-González MT, Becerril-Villanueva E, et al. Associations of Immunological Markers and Anthropometric Measures with Linear and Nonlinear Electrohysterographic Parameters at Term Active Labor. *Adv Neuroimmune Biol.* 2018;7(1):27–36.
24. Mezquita Pla. C. *Fisiología médica: del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico.* Panamericana; 2011.
25. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica. Los líquidos corporales y los riñones.* 2017.
26. MARTINPINTO R. La Iniciaci'on Del Trabajo De Parto Y Su Control Hormonal. Acci'on Ocit'Ocica Del 17-Beta-Estradiol Y Efecto Inhibidor De La Progesterona. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 1964;10:45–60.
27. Escalante-gaytán J, Esquivel-arizmendi CG, Ledesma-ramírez CI, Pliego-carrillo C, García-gonzález MT, Reyes-lagos JJ. Utilidad de la electrohisterografía como técnica de monitorización uterina en el ámbito clínico : revisión bibliográfica Usefulness of the electrohysterography in the clinical field as a technique for uterine monitoring : a literature review . *Ginecol Obstet Mex.* 2019;87(1):46–59.
28. Garcia-Gonzalez MT, Charleston-Villalobos S, Vargas-Garcia C, Gonzalez-

- Camarena R, Aljama-Corrales T. Characterization of EHG contractions at term labor by nonlinear analysis. 2013 35th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc [Internet]. 2013 Jul;7432–5. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6611276/>
29. Snowden S, Simpson NAB, Walker JJ. A digital system for recording the electrical activity of the uterus. *Physiol Meas*. 2001;22(4):673–9.
 30. Qian X, Li P, Shi SQ, Garfield RE, Liu H. Simultaneous Recording and Analysis of Uterine and Abdominal Muscle Electromyographic Activity in Nulliparous Women during Labor. *Reprod Sci*. 2017;24(3):471–7.
 31. Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchêne J. Uterine electromyography: A critical review. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(6):1636–53.
 32. Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS. Processing for Obstetrical Monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986;33(12).
 33. Krishnan S, Athavale Y. Trends in biomedical signal feature extraction. *Biomed Signal Process Control*. 2018;43:41–63.
 34. Wu H. ScienceDirect Systems Biology Current state of nonlinear-type time – frequency analysis and applications to high-frequency biomedical signals. *Curr Opin Syst Biol*. 2020;23:8–21.
 35. Clemson P, Lancaster G, Stefanovska A. Reconstructing Time-Dependent Dynamics. *Proc IEEE*. 2016;104(2):223–41.
 36. Satti R, Abid NUH, Bottaro M, De Rui M, Garrido M, Rauofy MR, et al. The application of the extended Poincaré plot in the analysis of physiological variabilities. *Front Physiol*. 2019;10(FEB):1–13.
 37. Westwick. DT, Kearney RE. Identification of Nonlinear Physiological Systems [Internet]. Akay M, editor. IEEE Press; 2003. 1–12 p. Available from: https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=vHj8MzHFG1kC&oi=fnd&pg=PR11&ots=HqY_uMkn7A&sig=0Ahw8qCWLH2FbauZ2avg-d8GzGk#v=onepage&q&f=false
 38. Valderrama C, Camilo E. Análisis espectral de parámetros fisiológicos para. 2012;
 39. Tendero Navarro AI. Trabajo de final de grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial. 2018;1–84.
 40. Angelova M, Holloway P, Ellis J. Complexity analysis of human physiological signals based on case studies. *J Phys Conf Ser*. 2015;597(1).
 41. Carrazana García JA. Introducción a la termodinámica clásica. *Introd a la termodinámica clásica*. 2020;
 42. Michaelides EE. Entropy, order and disorder. *Int J Mech Eng Educ*. 1989;17(3):157–62.

43. Fele-Žorž G, Kavšek G, Novak-Antolič Ž, Jager F. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups. *Med Biol Eng Comput.* 2008;46(9):911–22.
44. Richman JS, Randall Moorman J, Randall J, Physi M. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* [Internet]. 2000;278:2039–49. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart
45. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys Rev Lett.* 2002;89(6):6–9.
46. Silva LEV, Lataro RM, Castania JA, Silva CAA, Salgado HC, Fazan R, et al. Nonlinearities of heart rate variability in animal models of impaired cardiac control: contribution of different time scales. *J Appl Physiol.* 2017;123(2):344–51.
47. Reyes-Lagos JJ, Pliego-Carrillo AC, Ledesma-Ramírez CI, Peña-Castillo MÁ, García-González MT, Pacheco-López G, et al. Phase entropy analysis of electrohysterographic data at the third trimester of human pregnancy and active parturition. *Entropy.* 2020;22(8).
48. Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit.* 1991;7(4):335–45.
49. Richman JS, Randall Moorman J, Randall J, Physi M. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajpheart by \${individualUser}. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2000;278:2039–49.
50. Delgado-Bonal A, Marshak A. Approximate entropy and sample entropy: A comprehensive tutorial. *Entropy.* 2019;21(6):1–37.
51. Pham TD. Time-shift multiscale entropy analysis of physiological signals. *Entropy.* 2017;19(6):1–14.
52. Rohila A, Sharma A. Phase entropy: a new complexity measure for heart rate variability. *Physiol Meas.* 2019;40(Number 10):40.
53. Oca JNM De, Reyes-lagos JJ. pacientes de parto eutócico y cesárea.
54. Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Doyne Farmer J. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Phys D Nonlinear Phenom.* 1992;58(1–4):77–94.
55. Chapter 15: Surrogate Data Analysis. In 2017. p. 167–73. Available from: https://personal.egr.uri.edu/chelidz/documents/mce567_Chapter_15a.pdf
56. Guarín D, Delgado E, Orozco Á. Testing for nonlinearity in non-stationary physiological time series. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2011;2671–4.
57. Garcia-Gonzalez MT, Charleston-Villalobos S, Gonzalez-Camarena R,

- Garcia-Ruiz AC, Aljama-Corrales T. Characterization of EHG Contractions at Pregnancy and Term Labor by Multiscale Entropy Analysis. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2020;22(2):5987–90.
58. Moslem B, Khalil M, Marque C, Diab MO. Complexity analysis of the uterine electromyography. *2010 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBC'10*. 2010;2802–5.
 59. Diab A, Hassan M, Marque C, Karlsson B. Quantitative performance analysis of four methods of evaluating signal nonlinearity: Application to uterine EMG signals. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2012;1045–8.
 60. Diab A, Hassan M, Marque C, Karlsson B. Performance analysis of four nonlinearity analysis methods using a model with variable complexity and application to uterine EMG signals. *Med Eng Phys* [Internet]. 2014;36(6):761–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.01.009>
 61. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol Project Title: Labor Dystocia. Vol. 2016. Effective Health Care Program; 2016.
 62. Trujillo Hernández, Benjamín; Tene Pérez, Carlos Enrique; Ríos Silva M. Factor de riesgo para cesárea: un enfoque epidemiológico / Risk factors for cesarean: an epidemiological view. *Ginecol Obstet Mex*. 2000;68(7):306–11.
 63. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetris Care Consensus - Safe prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;2(12):7. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Obstetric-Care-Consensus-Series/oc001.pdf?dmc=1&ts=20190802T0946463531>
 64. Neilson JP, Lavender T, Quenby S, Wray S. Obstructed labour. *Br Med Bull*. 2003;67:191–204.
 65. Teguate I, Traore Y, Sissoko A, Y. M, Thera A, Dolo T, et al. Determining Factors of Cesarean Delivery Trends in Developing Countries: Lessons from Point G National Hospital (Bamako - Mali). *Cesarean Deliv*. 2012;
 66. Trujillo Hernández B, Tene Pérez CE, Ríos Silva M. Risk factors for cesarean section: epidemiologic approach. *Ginecol Obstet Mex*. 2000;68(August 2000):306–11.
 67. Xie RH, Gaudet L, Krewski D, Graham ID, Walker MC, Wen SW. Higher cesarean delivery rates are associated with higher infant mortality rates in industrialized countries. *Birth*. 2015;42(1):62–9.
 68. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chil*. 2012;140(1):19–29.
 69. Merino WW. Parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1982;47(2):129–33.

70. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la. In 2015. Available from:
http://www.who.int/topics/maternal_health/directrices_OMS_parto_es.pdf
71. Philpott RH. Obstructed labour. *Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 1982 Dec 1;9(3):625–40. Available from:
<https://academic.oup.com/bmb/article/67/1/191/330404>
72. Villanueva Egan LA, Contreras Gutiérrez AK, Pichardo Cuevas M, Rosales Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(9):542–8.
73. Villanueva Egan LA, Contreras Gutiérrez AK, Pichardo Cuevas M, Rosales Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(9):542–8.
74. Alamedine D, Khalil M, Marque C. Comparison of different EHG feature selection methods for the detection of preterm labor. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013.
75. Schlembach D, Maner WL, Garfield RE, Maul H. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(SUPPL 1):2–8.
76. Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Mas-Cabo J, Alberola-Rubio J, Perales A. Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: A review. Vol. 39, *Physiological Measurement*. 2018.
77. Acharya UR, Molinari F, Sree SV, Chattopadhyay S, Ng KH, Suri JS. Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2012;7(4):401–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2011.07.007>
78. Monica Healthcare Ltd. Monica AN24 for improved high Expanding Maternal / Fetal Monitoring [Internet]. p. 1–4. Available from:
[http://www.monicahealthcare.com/Monica_Healthcare/media/Monica/Products Sheets/Monica-AN24-IF24-Fetal-Monitor-Sales-Sheet.pdf](http://www.monicahealthcare.com/Monica_Healthcare/media/Monica/Products%20Sheets/Monica-AN24-IF24-Fetal-Monitor-Sales-Sheet.pdf)
79. Yuan W, Duffner AM, Chen L, Hunt LP, Sellers SM, Bernal AL. Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey. *BMC Res Notes*. 2010;3:2–11.
80. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52(April):3–12.
81. Nikulin V V., Brismar T. Comment on “Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiological Time Series. *Phys Rev Lett*. 2004;92(8):89803.
82. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multi-scale entropy. *Phys Rev*. 2005;1–8.
83. Rohila A, Sharma A. Phase entropy: A new complexity measure for heart

rate variability. *Physiol Meas*. 2019;40(10).

84. Lucio JH, Valdés R, Rodríguez LR. Improvements to surrogate data methods for nonstationary time series. *Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys*. 2012;85(5):1–19.
85. Maiwald T, Mammen E, Nandi S, Timmer J. Surrogate data - A qualitative and quantitative analysis. *Underst Complex Syst*. 2008;2008:41–74.
86. Venema V, Meyer S, García SG, Kniffka A, Simmer C, Crewell S, et al. Surrogate cloud fields generated with the iterative amplitude adapted Fourier transform algorithm. *Tellus, Ser A Dyn Meteorol Oceanogr*. 2006;58(1):104–20.
87. Venema V, Ament F, Simmer C. A stochastic iterative amplitude adjusted fourier transform algorithm with improved accuracy. *Nonlinear Process Geophys*. 2006;13(3):321–8.
88. Lancaster G, Iatsenko D, Pidde A, Ticcinelli V, Stefanovska A. Surrogate data for hypothesis testing of physical systems. *Phys Rep*. 2018;748:1–60.
89. Alfredo OS, Elena KW, Marcela DC, Trinidad GHM, María JAM, Carla MC, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012;77(4):263–70.
90. Thuraisingham RA, Gottwald GA. On multiscale entropy analysis for physiological data. *Phys A Stat Mech its Appl*. 2006;366:323–32.
91. Valencia JF, Porta A, Vallverdú M, Clarià F, Baranowski R, Orłowska-Baranowska E, et al. Refined multiscale entropy: Application to 24-h holter recordings of heart period variability in healthy and aortic stenosis subjects. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009;56(9):2202–13.
92. Humeau-Heurtier A. Multiscale entropy approaches and their applications. *Entropy*. 2020;22(6).