

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



ANÁLISIS SIMBÓLICO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA  
CARDIACA MATERNA DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE  
EMBARAZO Y EL TRABAJO DE PARTO DE BAJO RIESGO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN BIOINGENIERÍA  
MÉDICA

PRESENTA:

CYNTHIA PLIEGO CASTRO

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

REVISORES DE TESIS:

M. en C. ÁNGEL GABRIEL ESTEVEZ PEDRAZA

ESP. en G.O. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2020

## Resumen

El trabajo de parto (TP) es un periodo de importantes cambios fisiológicos, endocrinológicos e inmunológicos que ocurren en el cuerpo de la mujer gestante. A pesar de que es un proceso natural, su desarrollo aún no ha sido entendido del todo. Algunos autores sugieren que el TP involucra cambios autonómicos cardiacos entre el tercer trimestre de gestación y el trabajo de parto activo. Por otro lado, el análisis simbólico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un método reciente que permite caracterizar cambios autonómicos cardiacos, el cual ha proporcionado resultados prometedores en otros escenarios fisiológicos, por lo que es considerada como una herramienta novedosa y no invasiva para evaluar la dinámica cardiaca materna y el sistema nervioso autónomo, en el campo de la bioingeniería médica. Por ello, el objetivo de este proyecto de investigación radica en analizar la VFC en un grupo de mujeres en el tercer trimestre de gestación y durante el trabajo de parto activo a través del análisis simbólico, con el propósito de comprender los mecanismos fisiológicos vinculados en el inicio del trabajo de parto de bajo riesgo.

Se plantea la hipótesis de que, dado que el análisis simbólico ha demostrado ser más sensible para identificar cambios en la dinámica cardiaca en otros escenarios fisiológicos, éste será capaz de presentar mayores diferencias significativas en comparación con los métodos tradicionales o lineales de análisis de la VFC. En este estudio de casos y controles, observacional, analítico y transversal, se implementó el análisis simbólico en señales electrocardiográficas de 41 mujeres sanas que se encontraban en el tercer trimestre de gestación (3T, entre 35 y 37 semanas de gestación) y de 25 mujeres en trabajo de parto a término (TP, entre 38 y 41 semanas de gestación). Las señales fisiológicas de estas mujeres fueron adquiridas en un estudio previo en el Centro de Investigación Materno Infantil del grupo de estudios al nacimiento (CIMIGen) en la Ciudad de México.

Se encontró que únicamente los parámetros del análisis simbólico presentaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) utilizando una prueba *t-student*; en comparación con parámetros lineales tradicionales. Específicamente se encontraron diferencias entre 3T y TP en los siguientes parámetros simbólicos:  $0V(42.47 \pm 17.52 \%$  vs.

53.80±14.17 %, p=0.0089), 1V (40.06±10.32 % vs. 32.34±9.24 %, p=0.0029), WSDVAR (1.83±0.37 % vs. 2.15±0.32 %, p=0.0009), SHANNON (3.033±0.46 % vs. 2.79±0.37 %, p=0.0275), RENYI4(2.26±0.60 % vs. 1.83±0.48 %, p=0.0054), WPSUM13 (0.27±0.16 % vs. 0.42±0.15 %, p=0.0008). Adicionalmente, se encontró que el clasificador *k-nn* basado en rasgos de parámetros simbólicos, pudo discriminar entre la clase 3T y TP con una certeza de 0.85%.

Es posible concluir que durante el trabajo de parto hay mayor presencia de las modulaciones simpáticas y un ajuste de las modulaciones parasimpáticas; en cuanto al análisis simbólico parece ser más sensible a los ajustes autonómicos y a los procesos inflamatorios que el análisis lineal, el cual no presentó diferencias significativas, por lo que sería prometedor la aplicación del análisis simbólico para comprender los cambios fisiológicos y la dinámica cardiaca materna durante el TP.

## Summary

Labor (TP, due to its acronym in Spanish) is a period of major physiological, endocrinological, and immunological changes that occur in the body of pregnant women. Although it is a natural process, the onset of labor has not yet been fully studied. Some authors suggest that TP involves cardiac autonomic changes between the third trimester of pregnancy and active labor. On the other hand, the symbolic analysis of heart rate variability (VFC, due to its acronym in Spanish) is a recent method that allows characterizing cardiac autonomic changes; this method has provided promising results in other physiological scenarios. Thus, it is considered a novel and non-invasive tool for assessing maternal cardiac dynamics and the autonomic nervous system in the medical bioengineering field. This research project aimed to analyze the VFC in a group of women in the third trimester of pregnancy and during active labor by symbolic analysis to understand the physiological mechanisms related to the onset of low-risk labor.

Since the symbolic analysis has proven more sensitive in identifying changes in cardiac dynamics in other physiological scenarios, the hypothesis is propose that symbolic dynamics exhibit higher significant differences compared to traditional or linear methods of VFC analysis. In this case-control, observational, analytical, and transversal study. The symbolic and linear analysis of VFC was conducted in 41 healthy women in the third trimester of gestation (3T, between 35 and 37 weeks gestation) and 25 women in term labor (TP, between 38 and 41 weeks gestation). The physiological signals of these women were recorded in a previous study at the Maternal and Childhood Research Center (CIMIGen, due to its acronym in Spanish) in Mexico City.

We found that only symbolic parameters showed significant differences ( $p < 0.05$ ) using *t-student* test; compared to traditional linear parameters. Specifically, differences between 3T and TP were found in the following symbolic parameters:  $0V(42.47 \pm 17.52 \% \text{ vs. } 53.80 \pm 14.17 \%, p=0.0089)$ ,  $1V(40.06 \pm 10.32 \% \text{ vs. } 32.34 \pm 9.24 \%, p=0.0029)$ ,  $WSDVAR(1.83 \pm 0.37 \% \text{ vs. } 2.15 \pm 0.32 \%, p=0.0009)$ ,  $SHANNON(3.033 \pm 0.46 \% \text{ vs. } 2.79 \pm 0.37 \%, p=0.0275)$ ,  $RENYI4(2.26 \pm 0.60 \% \text{ vs. } 2.79 \pm 0.37 \%, p=0.0275)$ .

1.83±0.48 %,  $p=0.0054$ ), WPSUM13(0.27±0.16 % vs. 0.42±0.15 %,  $p=0.0008$ ). Additionally, we found that the  $k$ - $nn$  classifier based on symbolic parameters discriminated between the 3T and TP classes with a certainty of 0.85%.

We concluded that during labor, a higher presence of sympathetic modulations is manifested in conjunction with an adjustment of parasympathetic modulations; symbolic analysis seems to be more sensitive to local adjustments and inflammatory processes than linear analysis of VFC, which did not present significant differences. Thus, symbolic dynamics is a promising tool to understand the physiological changes and maternal cardiac dynamics during TP.

## ÍNDICE

<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>1.1. Fisiología del embarazo y el trabajo de parto</b> .....	8
<b>1.1.1. El sistema endocrinológico e inmunológico en el embarazo y en el trabajo de parto</b> .....	9
<b>1.1.2. Modificaciones cardiovasculares en el embarazo y el trabajo de parto</b>	11
<b>1.2. Registro de la actividad eléctrica del corazón</b> .....	13
<b>1.3. La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)</b> .....	16
<b>1.3.1. Análisis en el dominio del tiempo</b> .....	17
<b>1.3.2. Análisis en el dominio de la frecuencia</b> .....	18
<b>1.4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en la mujer embarazada y en el trabajo de parto</b> .....	20
<b>1.5. Análisis de la dinámica simbólica aplicada a series de tiempo fisiológicas</b> ...	21
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	24
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	25
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	26
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	27
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	28
<b>6.1 Descripción de las características de la población de estudio en la base de datos</b> .....	28
<b>6.1.1 Descripción de la adquisición de los registros de la base de datos</b> .....	29
<b>6.2 Cálculo de los intervalos R-R</b> .....	31
<b>6.3 Algoritmos del análisis simbólico de la VFC</b> .....	33
<b>6.3.1 Variaciones dentro de las secuencias simbólicas “palabras”</b> .....	34
<b>6.3.2 Simbolización según la desviación de series temporales promedio o método <math>\sigma</math></b> .....	34
<b>6.3.3. Cuantificación de las series simbólicas</b> .....	36
<b>6.3.4 Entropía de Shannon y Renyi</b> .....	37
<b>6.3.5 Simbolización binaria y cuantificación</b> .....	37
<b>6.4 Análisis estadístico</b> .....	38
<b>6.5 Clasificador <math>k</math>-nn</b> .....	38
<b>7. IMPLICACIONES ÉTICAS</b> .....	40

<b>8. RESULTADOS</b> .....	41
<b>8.1 Clasificador <i>k-nn</i></b> .....	50
<b>9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	53
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	58
<b>11. TRABAJO A FUTURO</b> .....	59
<b>12. REFERENCIAS</b> .....	60
<b>13. ANEXOS</b> .....	65

## 1. MARCO TEÓRICO

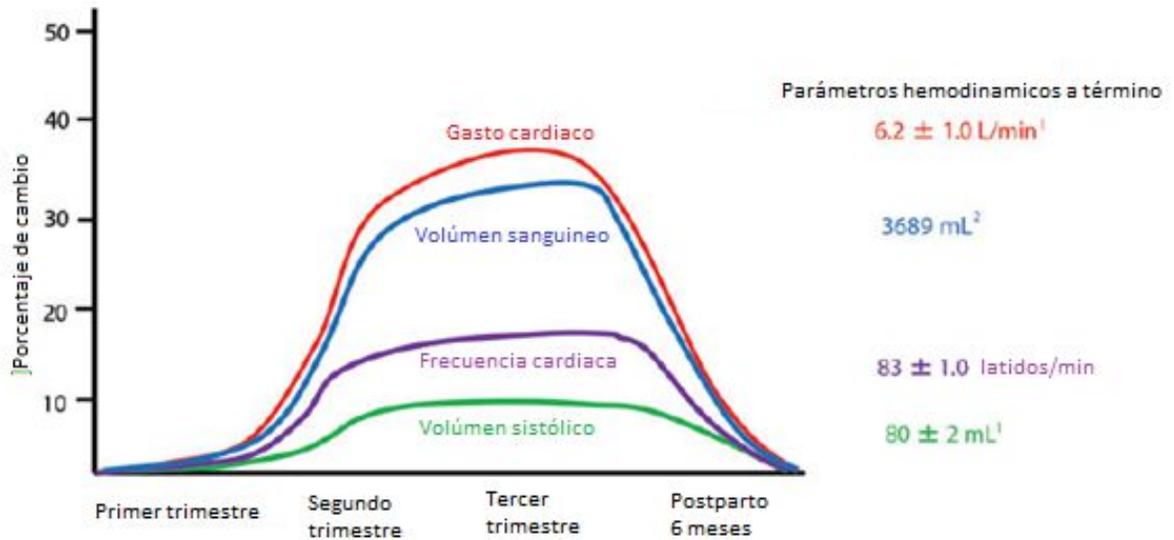
### 1.1. Fisiología del embarazo y el trabajo de parto

El embarazo se define como el estado en el cual se desarrolla un feto dentro del cuerpo. Este estado inicia desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide hasta el momento del parto y dura un total de 40 semanas después de la fecha de última menstruación (F.U.M). Por otro lado, el trabajo de parto (TP) involucra una serie de contracciones progresivas y continuas que provocan que el cuello del útero presente dilatación y borramiento para que el feto pueda pasar por el canal de parto. El TP está definido en tres etapas: la primera consiste en las contracciones, la segunda es la etapa activa, en cual la mujer comienza a pujar y la tercera etapa, o etapa placentaria comienza con el alumbramiento del feto y la expulsión de la placenta<sup>[1]</sup>.

Adicionalmente, el trabajo de parto implica un conjunto de cambios en el cérvix uterino que ocurren gradualmente; los cambios bioquímicos en el cuello del útero preceden a las contracciones y a la dilatación cervical<sup>[1]</sup>. Durante estas etapas ocurren una serie de cambios fisiológicos dentro del cuerpo materno para adaptarse a las demandas del feto. Estudios indican que el cuerpo lúteo, la placenta y el desarrollo del embrión libera gran cantidad de hormonas, factores de crecimiento y otras sustancias que desencadenan eventos cardiovasculares, respiratorios y renales<sup>[2]</sup>.

En un embarazo normal hay una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que ocasiona un aumento en el volumen del plasma entre la sexta y la octava semana de gestación y aumenta progresivamente hasta la semana 30; dicha activación mantiene la presión arterial y ayuda a retener sal y agua durante el embarazo<sup>[3]</sup>.

Por otra parte, las contracciones durante el trabajo de parto están asociadas al aumento de la frecuencia cardiaca materna y la presión arterial media; así como el aumento del gasto cardiaco a causa de incrementos del volumen sistólico<sup>[4]</sup>. En la Gráfica 1 se muestran las alteraciones hemodinámicas a lo largo del embarazo.



Gráfica 1. Cambios hemodinámicos durante el embarazo, imagen obtenida de: Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016 May;27(2):89–94.

En circunstancias óptimas, las contracciones uterinas regulares son provocadas por uniones comunicantes, que son sitios de baja resistencia eléctrica que permiten el paso de ondas de despolarización de una célula muscular a otra a través del útero [5].

Si las contracciones comienzan o las membranas se rompen antes, el proceso es estimulado por la liberación de prostaglandinas [6]. La regulación de la actividad uterina se divide en tres fases fisiológicas: en la fase uno el útero se activa en respuesta a las uterotropinas, en esta fase se encuentran presentes los receptores miométriales para prostaglandinas y oxitocina, la fase dos corresponde a la estimulación del útero por acción de los antagonistas uterotónicos como las prostaglandinas estimulantes E2 y F2 alfa y oxitocina, finalmente en la fase tres ocurre la involución del útero mediado por la oxitocina [1].

### 1.1.1. El sistema endocrinológico e inmunológico en el embarazo y en el trabajo de parto

Durante el embarazo se liberan tres tipos de esteroides producidos por las glándulas suprarrenales: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales; esto a

causa de la reducción de la resistencia vascular y la presión arterial, lo que causa un aumento en los niveles de aldosterona en el primer trimestre de gestación [5,7]. Existe la presencia de hipercortisolismo al final del embarazo como resultado de la producción de corticotropina, la cual es uno de los factores desencadenantes del inicio del TP. La glándula pituitaria se agranda durante el embarazo a causa de la proliferación de las células productoras de prolactina mientras que los niveles de la hormona foliculoestimulante y luteinizante no son detectadas por la retroalimentación negativa de los niveles elevados de estrógenos y progesterona [5].

En casi todos los meses de embarazo el útero experimenta episodios de contracciones rítmicas, lentas y suaves que se hacen cada vez más intensas hacia el final del embarazo; la oxitocina es una hormona secretada por la neurohipófisis que estimula de forma específica la contracción del útero, y por otro lado, las glándulas suprarrenales del feto secretan grandes cantidades de cortisol, las cuales estimulan al útero. Así mismo, las membranas fetales liberan grandes cantidades de prostaglandinas en el momento del trabajo parto [7].

El embarazo es una condición inmune única, ya que se caracteriza por una red reforzada de reconocimiento y comunicación para alertar y mantener el bienestar materno y fetal, además el feto proporciona un sistema inmune activo en desarrollo que modifica la forma de respuesta del sistema inmune materno [8]. Durante el embarazo normal, el sistema contiene un alto número de células inmunitarias como macrófagos, células *natural killer* (NK), y células T reguladoras.

Estudios han demostrado que en ausencia de células NK, las células trofoblásticas no pueden alcanzar la vascularización endometrial que conduce a la interrupción del embarazo. La interacción inmunológica materno-fetal no está suprimida en el sitio de implantación, por el contrario, está activa para su correcto funcionamiento [8].

### **1.1.2. Modificaciones cardiovasculares en el embarazo y el trabajo de parto**

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la parte del sistema nervioso central y periférico que se encarga de la regulación de las acciones involuntarias del cuerpo. Se encuentra compuesto por dos ramas principales: el sistema nervioso simpático, que estimula los procesos corporales y el sistema nervioso parasimpático que los inhibe; se ha considerado que el SNA funciona de forma independiente, sin embargo es de gran importancia en la regulación de los procesos de homeostasis y en la regulación de diversos procesos fisiológicos; ayuda a controlar, entre otras funciones, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la motilidad y secreciones digestivas, la emisión urinaria, la sudoración y la temperatura corporal <sup>[9]</sup>.

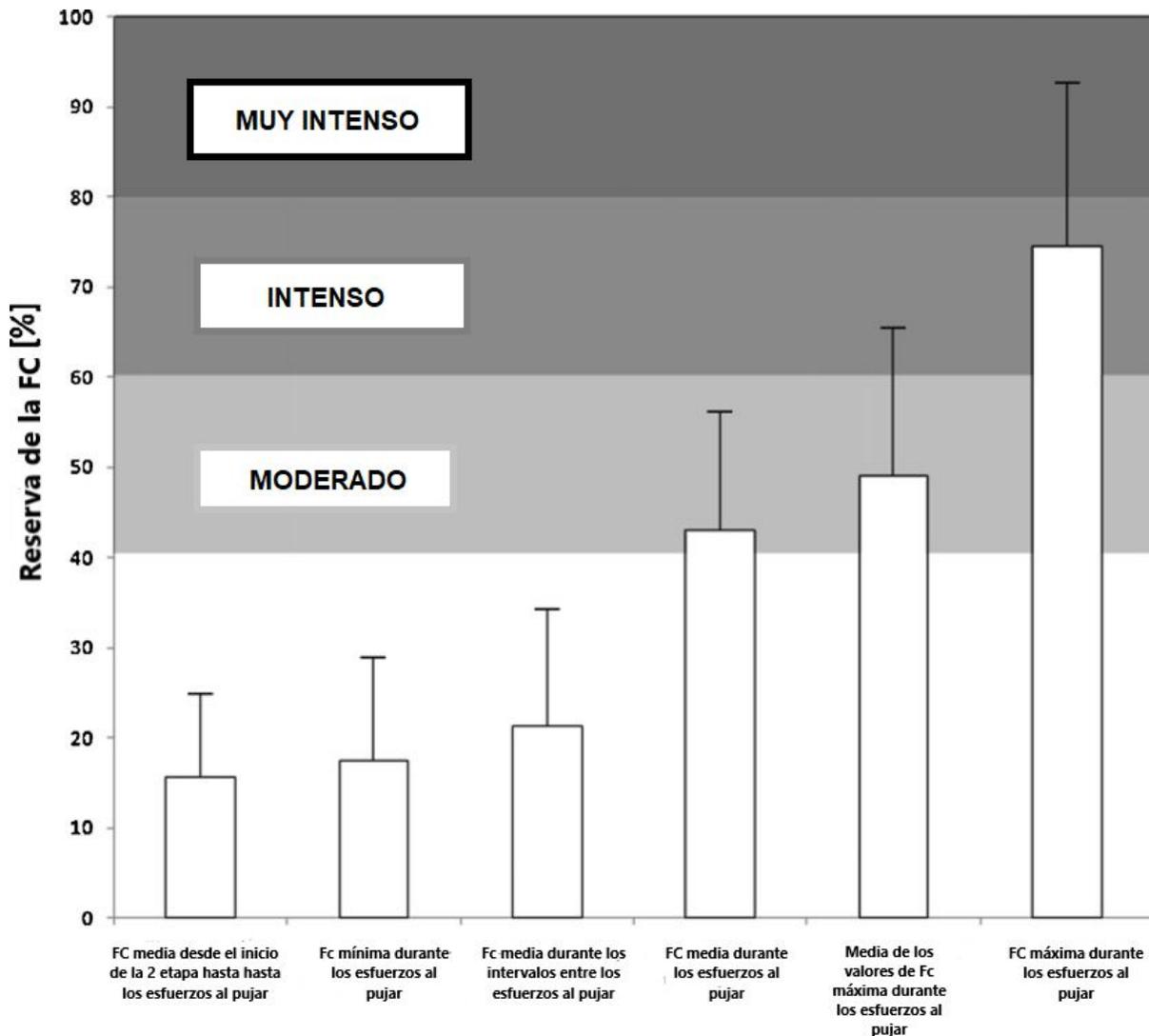
En particular, el sistema simpático y parasimpático tienen gran influencia en el control del ritmo cardíaco. Por ejemplo, el sistema parasimpático disminuye la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular; por otro lado, la actividad simpática aumenta la frecuencia cardíaca y contráctil, esto señala el equilibrio nervioso central entre el simpático (estrés) y el parasimpático (relajación) <sup>[10]</sup>.

Puesto que el embarazo es un proceso asociado con cambios en el sistema cardiovascular, estudios indican que durante esta etapa el SNA materno también produce modificaciones cardíacas <sup>[4]</sup>. Estos cambios involucran adaptaciones en el organismo para cumplir con las demandas metabólicas de la madre y el feto; si existen cambios hemodinámicos insuficientes pueden ocasionar morbilidad materna y fetal <sup>[3]</sup>. Los cambios cardiovasculares que ocurren a lo largo de un embarazo normal son: el aumento del gasto cardíaco, aumento de la distensibilidad arterial y el volumen del líquido extracelular, aumento en el flujo sanguíneo hacia ciertos órganos, de modo que el retorno venoso y el gasto cardíaco aumentan drásticamente y se encuentran asociados a la disminución de la resistencia vascular sistémica; la resistencia periférica total disminuye al principio del embarazo y baja gradualmente a medida que se aproxima el parto <sup>[11]</sup>.

La frecuencia cardíaca aumenta progresivamente durante todo el embarazo, la cual alcanza una máxima en el tercer trimestre, sin embargo, la contractilidad miocárdica y las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo y derecho no parecen cambiar

durante el embarazo <sup>[3]</sup>. Existe un aumento en el volumen sistólico debido al aumento en la masa muscular de la pared ventricular, el corazón se encuentra fisiológicamente dilatado y la contractilidad del miocardio se encuentra incrementada; a pesar de que el volumen sistólico disminuye hacia el término, el aumento en la frecuencia cardiaca materna se mantiene para preservar un gasto cardiaco mayor <sup>[5]</sup>.

El gasto cardiaco máximo en la mujer embarazada ocurre durante el trabajo de parto, el cual se encuentra relacionado con factores como el aumento de la frecuencia cardiaca y el dolor durante las contracciones uterinas, lo que aumenta las catecolaminas circulantes y la autotransfusión de sangre desde el útero a la circulación sistémica después de cada contracción <sup>[3]</sup>. Después del parto ocurre un aumento inmediato en la frecuencia cardiaca debido al alivio de la obstrucción de la vena cava inferior y la contracción del útero que vacía la sangre en el sistema circulatorio <sup>[5]</sup>. Debido al aumento de la presión intratorácica durante el trabajo de parto, hay una disminución en el retorno venoso, seguido de una caída en el gasto cardiaco y un aumento en la frecuencia cardiaca para contrarrestar la caída en la presión sistémica; así mismo el patrón de frecuencia cardiaca (FC) se eleva con cada esfuerzo al pujar <sup>[12]</sup>. El aumento de la frecuencia cardiaca mencionado anteriormente se puede apreciar en la Gráfica 2.

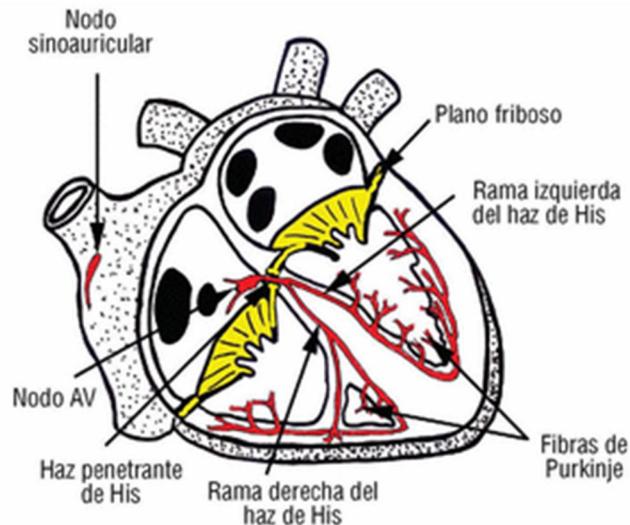


Gráfica 2. Aumento de la Frecuencia Cardíaca durante el trabajo de parto, imagen obtenida de: Söhnchen N, Melzer K, de Tejada BM, Jastrow-Meyer N, Othenin-Girard V, Irion O, et al. Maternal heart rate changes during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):173–8.

## 1.2. Registro de la actividad eléctrica del corazón

El impulso eléctrico cardíaco surge en el nodo sinoauricular (SA), que se encuentra en la pared posterior del atrio derecho, cerca de la vena cava superior; el impulso eléctrico se propaga al nodo auriculoventricular (AV), el cual controla la cantidad de impulsos que llegan a los ventrículos y se encuentra en la aurícula derecha, cerca de la apertura del seno coronario. El impulso cardíaco viaja desde el nodo AV al Haz

de His y se divide en dos ramas: derecha e izquierda; cada rama del Haz termina en una red de ramas llamada Haz de Purkinje, que estimula la contracción ventricular<sup>[13]</sup>. La Gráfica 3 muestra la propagación de la conducción eléctrica en el corazón .



Gráfica 3. Representación de la conducción eléctrica del corazón, imagen obtenida de: Sánchez-Quintana D, Ho SY. Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. Rev Española Cardiol. 2003;56(11):1085–92.

El sistema parasimpático (vagal), produce acetilcolina que disminuye la excitabilidad del nodo SA, lo cual hace que sea lenta la transmisión del impulso cardiaco a los ventrículos; el sistema parasimpático aumenta la descarga del nodo sino auricular y la excitabilidad de los procesos del corazón<sup>[10]</sup>. El fenómeno eléctrico que se genera durante el proceso del estímulo del músculo cardiaco se registra en forma de un electrocardiograma (ECG), el cual refleja la propagación eléctrica de la despolarización y repolarización<sup>[13]</sup>. El fenómeno eléctrico se manifiesta en una serie de ondas con amplitud y duración diferente: la onda P representa la propagación del impulso eléctrico generado por el nodo SA, el intervalo PQ representa el tiempo que se requiere para que el estímulo sea conducido al nodo AV, el complejo QRS representa la onda generada por la estimulación del ventrículo, despolarización ventricular y repolarización de las aurículas, la onda T indica la

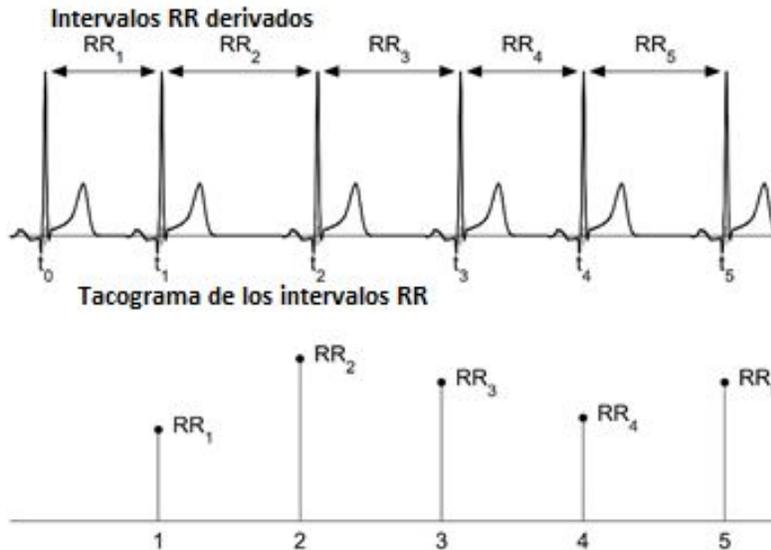


Derivaciones unipolares aumentadas (aVR, aVL y aVF). Derivaciones unipolares precordiales (estas se toman con un electrodo para cada una y se colocan en distintas posiciones en el tórax; van de V1 hasta V6 que nos ayudan a detectar anomalías en los ventrículos) <sup>[16]</sup>.

### **1.3. La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)**

El ritmo del corazón es modulado por una combinación de intervenciones simpáticas y parasimpáticas resultantes en variaciones a corto y largo plazo de la frecuencia cardiaca. La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un elemento confiable que representa a muchos de los factores fisiológicos que modulan el ritmo normal del corazón y refleja las interacciones entre el sistema nervioso simpático y parasimpático. Por lo tanto, la VFC es la variación en el tiempo del periodo entre latidos cardiacos consecutivos que depende de la regulación extrínseca de la frecuencia cardiaca, algunos autores sostienen que la VFC refleja la capacidad del corazón para adaptarse y responder ante estímulos impredecibles <sup>[17,18]</sup>.

La VFC es un método no invasivo que evalúa indirectamente la regulación autonómica cardiaca <sup>[4]</sup>. En sujetos sanos y en escalas de tiempo cortas se atribuye a las fluctuaciones del tono vagal; la manifestación más reconocible de esta influencia parasimpática es el patrón oscilatorio del intervalo RR, que es resultado del acoplamiento entre la respiración y la frecuencia cardiaca. La VFC es un valor para la medición indirecta de la actividad neurovegetativa y de la función del SNA para describir la capacidad del organismo para cambiar el intervalo temporal latido a latido <sup>[19]</sup>. En la Gráfica 5 se representan los intervalos RR de la señal de la VFC.



Gráfica 5. Intervalos RR de la VFC, cálculo del espectro a partir del cardiograma de intervalo RR (intervalos R-R en función del número de latidos, segunda gráfica) imagen obtenida de: Mika Tarvainen Jukka Lipponen J-PNPRRPP. ABOUT HEART RATE VARIABILITY [Internet]. 2019. Available from: <https://www.kubios.com/about-hrv/>.

Para poder evaluar la VFC se utiliza el cardiograma o señal de intervalos R-R, que es un registro de las variaciones entre picos R en el tiempo; el estudio de la misma comenzó hace aproximadamente 30 años, y con el paso del tiempo ha ganado importancia, ya que existen varios métodos para su evaluación en el dominio del tiempo, de la frecuencia y no lineales que permiten comprender la correlación de la VFC con adaptaciones fisiológicas [21].

### 1.3.1. Análisis en el dominio del tiempo

Para la evaluación de la VFC a través del análisis en el dominio del tiempo se utilizan métodos estadísticos y de evaluación a partir del promedio y desviaciones estándar. Para un análisis de corta duración de la VFC se consideran los intervalos R-R en un segmento de tiempo de al menos 5 minutos para la obtención de los parámetros estadísticos de la VFC [17].

Los métodos estadísticos pertenecen al análisis del dominio del tiempo, estos consisten en una serie de datos de frecuencias cardiacas o de intervalos que

pueden ser evaluados a partir de la derivada de la medición directa de los intervalos R-R, los cuales son descritos en la Tabla 1 [21].

*Tabla 1. Mediciones en el dominio del tiempo de la VFC, milisegundos(ms), tabla obtenida de: Bansal D, Khan M, Salhan AK. A Review of Measurement and Analysis of Heart Rate Variability. In: 2009 International Conference on Computer and Automation Engineering. IEEE; 2009.*

<b>VARIABLE</b>	<b>UNIDADES</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
pNN50	%	Porcentaje de diferencias de intervalos RR que exceden 50 milisegundos.
SDNN	ms	Desviación estándar de todos los intervalos RR
SDANN	ms	Desviación estándar de promedios de los intervalos RR de segmentos de 5 minutos
RMSSD	ms	Raíz cuadrada de la media de la diferencia de intervalos RR sucesivos

Los parámetros obtenidos en el dominio del tiempo se ven influenciados por cambios en el sistema nervioso simpático y parasimpático; circunstancia que hace que estas medidas no sean específicas para calcular de manera concreta el equilibrio simpático-vagal durante el embarazo [23,24].

### **1.3.2. Análisis en el dominio de la frecuencia**

En el análisis en el dominio de la frecuencia se puede calcular la densidad espectral de potencia (PDS) de la serie R-R a partir de la transformada rápida de Fourier (FFT). Para el espectro basado en la FFT, las potencias de análisis se calculan integrando la totalidad y las frecuencias máximas para diferentes bandas de frecuencia (22). El análisis espectral descompone la VFC total en componentes de muy baja (VLF, *very low frequency*); baja (LF, *low frequency*) y altas frecuencias

(HF, *high frequency*), y al agrupar las bandas de frecuencia se puede realizar una estimación de la modulación autonómica cardíaca [18]. En la Tabla 2 se muestran las mediciones correspondientes en el dominio de la frecuencia.

Tabla 2. Mediciones en el dominio de la frecuencia de la VFC, milisegundos cuadrados( $ms^2$ ), Hertz (Hz), normalizada( $nu$ ), tabla obtenida de: JAIME A. GALLO JORGE FARBIARZ DLÁ. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. IATREIA/VOL 12/N° 2 [Internet]. 1999; Available from: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/viewFile/3682/3444>

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN	RANGO DE FRECUENCIA
Potencia total 5 minutos	$ms^2$	Varianza de los intervalos RR	$> \approx 0.4$ Hz
VLF	$ms^2$	Potencia en el rango VLF	$\approx 0.04$ Hz
LF	$ms^2$	Potencia en el rango LF	0.04 – 0.15 Hz
LF normalizadas	$nu$	Potencia LF en unidades normalizadas $LF / (Potencia\ total - VLF) \times 100$	
HF	$ms^2$	Potencia en el rango HF	0.15 – 0.4 Hz
HF normalizada	$nu$	Potencia HF en unidades normalizadas $HF / (Potencia\ total - VLF) \times 100$	
LF/HF	Adimensional	Relación LF ( $ms^2$ ) / HF ( $ms^2$ )	

En los registros de corta duración es más viable utilizar métodos de análisis en el dominio de la frecuencia ya que los componentes LF y HF se encuentran asociados con la modulación del SNA, por lo que algunos autores consideran que la relación de los componentes de baja y alta frecuencia como la representación del balance simpático vagal aportan información para la correcta interpretación de los componentes fisiológicos que intervienen en el análisis de la VFC [21]. Tal como lo reporta Sawane et. al. en los resultados al emplear métodos en el dominio del tiempo y la frecuencia para evaluar la VFC durante el embarazo, obtuvo una

atenuación de la influencia parasimpática de la frecuencia cardiaca caracterizada por la disminución de los parámetros RMSSD, pNN50 y HF [24].

#### **1.4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en la mujer embarazada y en el trabajo de parto**

Los estudios sobre la actividad del SNA en mujeres embarazadas mediante el análisis de la variación entre los intervalos de los latidos cardiacos son limitados. Sin embargo, algunos autores como Hall et. al y Chamchad et. al, han propuesto que en el transcurso del embarazo las modificaciones autonómicas cardiacas son mayormente causadas por un decremento en la actividad vagal (tendencia a disminución del valor RMSSD), sin embargo, los patrones de las fluctuaciones de los latidos de la madre no son comprendidos del todo, en particular durante el TP [11,25].

Se sabe que los cambios de la frecuencia cardiaca materna están relacionados con las contracciones uterinas, es por ello por lo que se ha recurrido a utilizar la VFC materna durante el TP para describir los cambios en los latidos asociados con la presencia de las contracciones del útero. Estudios sugieren que la VFC materna en el TP muestra anticorrelaciones (propiedad de una serie de tiempo que indica la probabilidad de que un incremento en el latido cardiaco sea seguido por un decremento) más débiles en comparación con fuertes anticorrelaciones presentadas por mujeres en el tercer trimestre de embarazo [4], lo cual sugiere que la actividad autonómica cardiaca materna durante el trabajo de parto difiere a la del tercer trimestre de gestación.

Hallazgos relevantes también muestran que la VFC en mujeres embarazadas disminuye durante el segundo y tercer trimestre de gestación. Los resultados indican que la actividad del SNA en el embarazo normal aumenta desde el primer trimestre de gestación, algunos cambios pueden considerarse como adaptativos cuando el embarazo es normal [26].

La disminución de la VFC es un marcador que indica un aumento en el riesgo de muerte en pacientes con cardiopatía, por otro lado, la disminución de la VFC

materna durante el embarazo representa una respuesta fisiológica normal [27]. Es importante destacar que un cambio abrupto en la VFC podría estar asociado con anomalías en las adaptaciones hemodinámicas durante el embarazo [27]. Los índices de la VFC (mencionados en la Tabla 1 y la Tabla 2) durante el embarazo podrían determinar si existe un alto riesgo de presentar preeclampsia y partos prematuros, entre otras patologías [26]. Por lo tanto, el estudio de la VFC es una herramienta útil de investigación para comprender a mayor profundidad los sistemas de adaptación fisiológicos durante el embarazo y el trabajo de parto [18]. Como se ha descrito previamente, existen distintos métodos para el análisis de la VFC como lo son el análisis en el dominio del tiempo y la frecuencia, sin embargo, existe un novedoso enfoque no lineal conocido como análisis simbólico, que representa una herramienta prometedora en la evaluación del control autónomo del sistema cardiovascular [28].

### **1.5. Análisis de la dinámica simbólica aplicada a series de tiempo fisiológicas**

La dinámica simbólica representa una parte esencial de la teoría de los sistemas dinámicos para el análisis de datos no lineales aplicados a diferentes áreas, como la fisiología, en el caso del estudio del sistema cardiaco. Es sabido que la VFC refleja complejas interacciones del sistema de modulación de la actividad del nodo SA con un comportamiento no lineal [29].

El análisis de la dinámica simbólica aplicada a series de tiempo fisiológicas puede recuperar información de las propiedades dinámicas del sistema (como las modulaciones simpáticas y parasimpáticas de la FC), que no podrían recuperarse utilizando métodos convencionales, como con el análisis del dominio del tiempo y de la frecuencia. Las dinámicas simbólicas de los métodos utilizados se analizan a partir de la aparición de las secuencias cortas denominadas “palabras” y su nivel de ocurrencia para determinar la desviación de la frecuencia cardiaca media equivalente al intervalo promedio entre latidos [29,30].

El enfoque matemático utilizado en la dinámica simbólica es muy diferente al del análisis espectral, ya que no se asume ninguna linealidad y en su lugar se evalúan

pequeñas secuencias de valores de la señal. Estudios recientes sostienen que los índices proporcionados por el análisis simbólico están altamente correlacionados con la modulación simpática y parasimpática del corazón; el método del análisis simbólico tiene como objetivo convertir los intervalos cardiacos en una serie de secuencias de símbolos (palabras) consecutivos [28,31].

Por otra parte, otros contextos en los que se ha utilizado el análisis simbólico son la evaluación de la estructura y el estado del tejido del hueso, a partir de los píxeles de las imágenes obtenidas por tomografía, se codifican los símbolos; esta técnica es de gran utilidad para el diagnóstico de cambios en la estructura ósea [29].

El análisis simbólico ha sido recientemente estudiado y destaca por ser capaz de mostrar la complejidad de una señal fisiológica que permite identificar condiciones que pueden interferir con la regulación cardiovascular, este método se ha utilizado para estudiar la diabetes mellitus tipo I, y se ha encontrado a través de este análisis que la población que presenta esta enfermedad tiene mayor modulación simpática y menor modulación parasimpática [32].

En cuanto a la detección y cuantificación de la insuficiencia cardíaca, el análisis simbólico ha resultado ser un método novedoso y efectivo, ya que se encontró que la VFC es significativamente más baja en pacientes con insuficiencia cardíaca y que presentan una función anormal del SNA. Los autores concluyen que estas alteraciones pueden aumentar la incidencia de muerte cardíaca súbita [33].

Por otra parte, la dinámica simbólica de la VFC ha resultado ser una herramienta prometedora para el control simpatovagal en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ya que los resultados revelan una alteración del control neurocardíaco caracterizada por una hiperactividad beta-adrenérgica y una deficiencia vagal. En este sentido, la dinámica simbólica podría utilizarse como biomarcador autonómico-cardíaco para personas con déficit de atención e hiperactividad [34].

Para el pronóstico a corto plazo para las arritmias cardíacas basadas en la implementación de la dinámica simbólica se ha encontrado la intervención del sistema nervioso autónomo, este método ha proporcionado gran información para mejorar el diagnóstico y la terapia de estas patologías [35]. En el apartado de

metodología (sección 6.) se describirán los algoritmos correspondientes al análisis de la dinámica simbólica.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los procesos fisiológicos que regulan el inicio de trabajo de parto no están completamente entendidos. En la actualidad existen pocos estudios que hayan evaluado la condición autonómica en el embarazo y en el TP, es por ello que es necesario la implementación de métodos no invasivos adicionales para comprender los mecanismos de regulación fisiológicos vinculados con el desencadenamiento del TP.

Los métodos convencionales del análisis de VFC se encuentran limitados, puesto que asumen que las fluctuaciones cardiacas siguen una dinámica lineal cuando en realidad es no lineal. En este sentido el análisis simbólico de la VFC es un método que ha demostrado tener menos limitaciones para identificar cambios fisiológicos en distintos contextos como lo son: cambios autonómicos en la actividad cardíaca, análisis de la modulación simpática y parasimpática en diabetes mellitus tipo 1 y el control simpátovagal en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Al evaluar pequeñas secuencias de series de tiempo R-R; algunos estudios han demostrado que diversos índices proporcionados por la dinámica simbólica están altamente correlacionados con la modulación simpática y parasimpática del corazón y han proporcionado evidencias sólidas de la superioridad del análisis simbólico sobre el análisis tradicional de la VFC [28].

Por lo tanto, el siguiente trabajo plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál o cuáles parámetro(s) del análisis simbólico de la VFC detectará los mayores cambios autonómicos cardiacos en un grupo de mujeres en el tercer trimestre de embarazo en comparación con el trabajo de parto?

### 3. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada día mueren en el mundo alrededor de 800 mujeres por complicaciones durante el embarazo o en el parto; en Latinoamérica y el Caribe ocurren 22000 muertes anuales, y México ocupa el octavo lugar entre los países latinoamericanos, con 1757 muertes maternas anuales <sup>[36]</sup>. Durante el año 2013 se establecieron las causas de muerte materna referentes a condiciones médicas como son: complicaciones durante el embarazo o el parto, hemorragia del embarazo, parto y puerperio, sepsis y otras infecciones puerperales, muerte obstétrica por causas no especificadas y causas obstétricas indirectas <sup>[36,37]</sup>.

Un factor importante del cual dependen las causas de muerte materna es la evaluación médica subjetiva al no poder respaldar con indicadores fisiológicos la dinámica cardíaca durante el embarazo y el trabajo de parto.

Una solución a este problema es la implementación de métodos que ayuden a comprender los procesos fisiológicos que intervienen en estas etapas; como el análisis de la VFC, el cual representa un factor de vital importancia para describir las modificaciones cardiovasculares durante el embarazo y en el trabajo de parto, así como la intervención del SNA que conlleva a cambios endocrinológicos e inmunológicos, estableciendo indicadores que pudieran prevenir las muertes maternas.

El análisis simbólico de la VFC es el método que se utilizará en este proyecto ya que ha demostrado ser más apropiado en la identificación de los cambios en la dinámica cardíaca, y en el análisis de las señales fisiológicas tiene la capacidad de recuperar información relevante que generalmente se pierde al utilizar métodos convencionales. El análisis de la dinámica simbólica es una técnica confiable y no invasiva; los resultados obtenidos en este proyecto serán de gran utilidad para poder comprender los mecanismos fisiológicos vinculados con el inicio del trabajo de parto y con ello contribuir en la reducción del índice de muertes maternas.

#### **4. HIPÓTESIS**

Dado que el análisis simbólico ha demostrado ser más apropiado para identificar cambios en la dinámica cardíaca en otros escenarios inflamatorios, y que el trabajo de parto ha sido considerado como un proceso inflamatorio, entonces el análisis simbólico será capaz de presentar mayores diferencias significativas en comparación con los métodos tradicionales de análisis de la VFC en la dinámica cardíaca materna.

## 5. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Analizar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los grupos de mujeres en el tercer trimestre de gestación y durante el trabajo de parto activo a través del análisis simbólico, con el propósito de comprender los mecanismos fisiológicos vinculados en el inicio del trabajo de parto de bajo riesgo.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar los resultados obtenidos mediante el análisis simbólico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los grupos de tercer trimestre de embarazo y trabajo de parto contra los resultados obtenidos mediante índices convencionales del tiempo y la frecuencia.
- Implementar un clasificador basado en parámetros simbólicos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca para discriminar entre grupos en el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto.

## 6. METODOLOGÍA

La metodología que se empleó consta de 5 etapas que corresponden a:

- 1) Análisis de la base de datos formada por registros de electrocardiogramas abdominales (estudio clínico transversal comparativo), correspondientes a 41 mujeres en el tercer trimestre de embarazo y 25 mujeres en trabajo de parto. La base de datos fue proporcionada por el Dr. José Javier Reyes Lagos. Adicionalmente se realizó una inspección visual en la base de datos con el propósito de descartar los registros en los que hubo pérdida de información (de al menos 50% del registro) para poder llevar a cabo este proyecto con éxito.
- 2) Cálculo de los intervalos R-R del electrocardiograma subsecuentemente de los parámetros lineales convencionales de la VFC con el software KUBIOS HRV (Kubios HRV Standard, Finlandia).
- 3) Uso del software Matlab (versión R2017b, Matrix Laboratory, EUA) bajo la licencia de la Universidad Autónoma del Estado de México para la implementación de los algoritmos correspondientes al análisis simbólico de la VFC para cada registro de ambos grupos.
- 4) Análisis estadístico utilizando una prueba *t-student* o su alternativa no paramétrica (prueba de Mann-Whitney)( $p < 0.05$ ) para realizar una comparación entre los resultados obtenidos con el análisis simbólico de la VFC entre los grupos de tercer trimestre de embarazo y en trabajo de parto contra los índices obtenidos con los métodos convencionales.
- 5) Análisis exploratorio a través de un clasificador de *k-nn* (k-vecinos más cercanos) basado en rasgos simbólicos de la VFC para discriminar entre tercer trimestre de embarazo y trabajo de parto.

### 6.1 Descripción de las características de la población de estudio en la base de datos

Los registros que componen la base de datos fueron obtenidos a partir de un electrocardiograma abdominal. Las mujeres que participaron en este estudio fueron

de nacionalidad mexicana residentes en la ciudad de México o en el área metropolitana con un rango de edad de entre 18 y 32 años cumplidos.

Para el grupo de tercer trabajo trimestre de embarazo se requirió que las mujeres no presentaran manifestaciones clínicas de encontrarse en de parto y sin complicaciones durante el embarazo.

Los criterios que se tomaron en consideración para la inclusión de pacientes en trabajo de parto activo fueron los siguientes:

- Embarazo a término.
- Índice de masa corporal normal anterior al embarazo de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>.
- Sin complicaciones reportadas durante el transcurso del embarazo.
- Sin anestesia epidural administrada durante el registro del trabajo de parto.
- Normotensas, primigestas o multigestas.

Los criterios que se tomaron en consideración para excluir a las pacientes del registro fueron los siguientes:

- Presencia de alergias, hipertensión, diabetes, cardiopatías, hepatitis, enfermedades sistémicas crónico degenerativas o autoinmunes
- Bajo tratamiento farmacológico de esteroides
- Consumo de sustancias de abuso como alcohol, tabaco y drogas
- Registro de electrocardiograma con artefactos que impidan la detección del complejo QRS.

### **6.1.1 Descripción de la adquisición de los registros de la base de datos**

En los registros que conforman la base de datos electrocardiogramas abdominales, se utilizó el equipo MONICA AN24® (Monica Healthcare, Nottingham, Reino Unido), el cual es un dispositivo portátil que permite realizar registros de electrocardiografía abdominal de manera no invasiva; este equipo proporciona parámetros fisiológicos como la frecuencia cardiaca materna (FCM), frecuencia cardiaca fetal (FCF) y las

contracciones uterinas (UC) <sup>[38]</sup>. El estudio se realiza a partir de una estimación utilizando 5 electrodos de superficie que se colocan en el abdomen materno; antes de colocar los electrodos se limpia la piel con alcohol y se realiza una exfoliación para que la impedancia de la piel sea menor a  $5k\Omega$ , ya que el sistema MONICA AN24 cuenta con un sistema de seguridad que no permite realizar el registro si la impedancia de la piel no es menor a ese valor. El sistema cuenta con 5 electrodos, de los cuales, 3 son derivaciones para ECG dadas por los conectores de colores naranja, blanco y verde; estos 3 canales tienen un punto de conexión en común que corresponde al conector amarillo y el conector negro representa la tierra. Con una configuración bipolar, se utilizan 5 electrodos para la adquisición de la señal y se colocan de la siguiente manera: el conector amarillo se coloca en la línea media, justo encima de la sínfisis púbica, el conector blanco se coloca arriba de la cicatriz umbilical, el conector naranja se coloca en la parte izquierda del abdomen a 7 cm de distancia del ombligo, el conector verde se coloca del lado derecho y sobre la misma línea diagonal a ese conector se coloca el conector negro <sup>[39]</sup>. La Gráfica 6 muestra la colocación de los electrodos sobre el abdomen.



Gráfica 6. Colocación de electrodos sobre el abdomen para el registro de ECG abdominal, imagen obtenida de: Manual de operación del sistema de adquisición MONICA AN24. 2009.

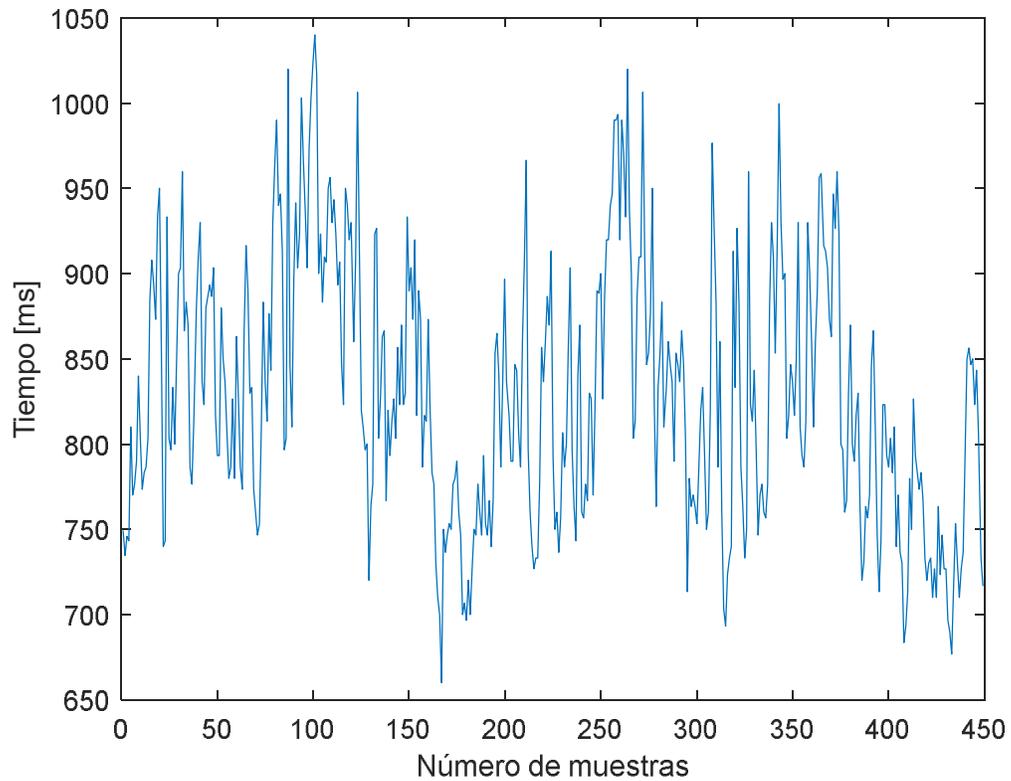
## 6.2 Cálculo de los intervalos R-R

El cálculo de los intervalos R-R se realizó a partir de la detección del complejo QRS en la señal del ECG materno; se derivó la serie de tiempo de la VFC, los intervalos R-R se obtuvieron a partir de la diferencia entre los tiempos de ocurrencia sucesivos de la onda R, este proceso se realizó para cada registro de los dos grupos.

El algoritmo que se siguió para obtener los intervalos R-R es el siguiente: se determina el inicio y el fin de cada complejo QRS, posteriormente la señal obtenida con una frecuencia de muestreo de 900 Hz se deriva para obtener información de la pendiente del complejo QRS.

Finalmente se determina el valor de la abscisa (tiempo) que corresponde al punto característico R, estableciendo el término de la serie de tiempo de intervalos R-R <sup>[40]</sup>, que se muestra que la Gráfica 7. El intervalo R-R es filtrado a partir de un filtro adaptativo diseñado por Wessel <sup>[30]</sup> para eliminar latidos ectópicos.

A partir de las señales filtradas de cada grupo se calcularon los parámetros lineales convencionales de la VFC, estos se obtuvieron con el programa KUBIOS HRV Standard <sup>[41]</sup>.



*Gráfica 7. Representación gráfica de los intervalos RR correspondientes a la señal de un registro del grupo de TP, aplicando el filtro adaptativo de Wessel.*

### 6.3 Algoritmos del análisis simbólico de la VFC

Las dinámicas simbólicas de los métodos utilizados se analizan a partir de la aparición de las secuencias cortas denominadas “palabras” y su nivel de ocurrencia para determinar la desviación de la frecuencia cardiaca media equivalente al intervalo promedio entre latidos; y a partir de la distribución de la probabilidad de todas las palabras, se calculan los siguientes parámetros <sup>[29]</sup> mostrados y descritos en la Tabla 3.

*Tabla 3. Descripción e interpretación de parámetros simbólicos, tabla obtenida de: Miyabara R, Berg K, Kraemer JF, Baltatu OC, Wessel N, Campos LA. Quantifying Effects of Pharmacological Blockers of Cardiac Autonomous Control Using Variability Parameters. Front Physiol. 2017;8. Andreas Voss Katerina Hnatkova NWJKASASAJCMM. Multiparametric Analysis of Heart Rate Variability Used for Risk Stratification Among Survivors of Acute Myocardial Infarction. Univ Appl Sci Jena Ger. 1998;*

PARÁMETRO	DESCRIPCIÓN	INTERPRETACIÓN
WSDVAR	Desviación estándar de la distribución de las palabras	Medida correspondiente a la variabilidad cardiaca total
FBWORDS	Número de palabras prohibidas, palabras de poca ocurrencia	Un número alto refleja un comportamiento irregular en la dinámica cardiaca
WPSUM13	Suma de la probabilidad de ocurrencia de los símbolos 1 y 3 en las palabras	Medida de variabilidad cardiaca aumentada
WPSUM02	Suma de la probabilidad de ocurrencia de los símbolos 0 y 2 en las palabras	Medida de variabilidad cardiaca disminuida
RENYI	Entropía de Renyi correspondiente a la distribución de las palabras	Medida de diversidad y aleatoriedad de distribución de palabras si es pequeña indica baja complejidad en la dinámica cardiaca
SHANNON	Entropía de Shannon correspondiente a la distribución de las palabras	Medida correspondiente al contenido de información y variabilidad de la distribución de las palabras, si es pequeña indica baja complejidad en la dinámica cardiaca
POLVAR20	Probabilidad de ocurrencia de la palabra “000000”	Probabilidad de baja variabilidad cardiaca con un umbral de 20ms, si es alta indica baja variabilidad

### **6.3.1 Variaciones dentro de las secuencias simbólicas “palabras”**

Para realizar una simbolización, se utiliza la secuencia de símbolos con un alfabeto específico y sus respectivos valores implementados. En estos métodos se puede iniciar con las variaciones dentro de las secuencias simbólicas descritas anteriormente como palabras; la dinámica de dicha serie se analiza utilizando las secuencias simbólicas de longitud  $k$  (palabras); las secuencias de longitud  $k$  se clasifican de acuerdo con la cantidad de variaciones entre los símbolos sucesivos siguiendo los siguientes parámetros para la asignación de los valores a partir de la ocurrencia de las palabras. A continuación, se presenta el método de simbolización según la desviación de series temporales promedio o método  $\sigma$ .

### **6.3.2 Simbolización según la desviación de series temporales promedio o método $\sigma$**

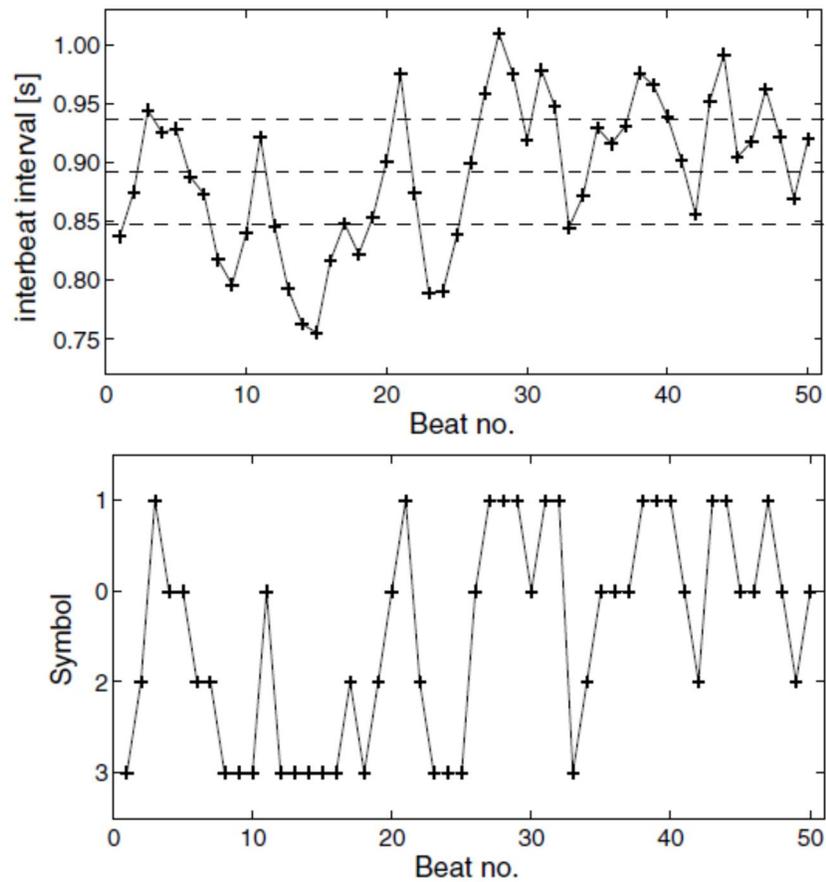
Una determinada serie de tiempo se transforma en una secuencia de símbolos utilizando el alfabeto a partir de cuatro valores, es decir  $A = (0, 1, 2, 3)$  donde  $x_i$  representa la serie temporal de los intervalos latido a latido,  $S_i$  la secuencia de los símbolos,  $\mu$  denota el intervalo medio de latido a latido y  $a$  representa el parámetro para obtener diferencias significativas entre las secuencias de símbolos (Ecuación 1); con lo cual es posible obtener la transformación de las series temporales de acuerdo con la desviación del promedio de las series temporales. Este método utiliza cuatro niveles de cuantización diferentes denotando el promedio y utilizando umbrales superiores respectivamente debajo de la media, con ello se pueden obtener resultados confiables a partir de su implementación en series de tiempo de intervalos entre los latidos cardiacos [29,31].

Es importante destacar que para poder obtener la serie simbólica que comprende todas sus dinámicas de la serie temporal es necesario obtener la diferencia entre el mínimo y el máximo de la serie temporal dividido entre las cuantificaciones del tamaño a partir de la transformación de los valores del alfabeto antes mencionados;

estableciendo los niveles de cuantificación y la longitud de la secuencia para la evaluación de series temporales cortas y el valor de las diferencias entre intervalos de latidos sucesivos [31]. En la Gráfica 8 se pueden observar las gráficas de las cuantificaciones a partir de las series temporales promedio.

$$S_i(x_i) \begin{cases} 0: & \mu < x_i \leq (1+a)\mu \\ 1: & (1+a)\mu < x_i < \infty \\ 2: & (1-a)\mu < x_i \leq \mu \\ 3: & 0 < x_i \leq (1-a)\mu \end{cases}$$

Ecuación 1



Gráfica 8. Gráficas de series simbólicas a partir de las series temporales promedio, imagen obtenida de: Cysarz D, Porta A, Montano N, Leeuwen P V, Kurths J, Wessel N. Quantifying heart rate dynamics using different approaches of symbolic dynamics. Eur Phys J Spec Top. 2013 Jun;222(2):487–500.

### 6.3.3. Cuantificación de las series simbólicas

La familia 0V comprende las palabras donde no existe ninguna variación entre los símbolos lo que significa que son iguales, la familia 1V representa las palabras que contienen solo una variación de un símbolo, es decir dos iguales y uno diferente, la familia 2LV se compone de palabras que contienen sus tres símbolos diferentes pero con la misma dirección de variaciones, esto significa que los valores van en orden ascendente o descendente y la familia 2UV comprende todas aquellas secuencias que conforman un pico o un valle lo que significa que existen dos variaciones diferentes pero en direcciones opuestas (como se ejemplifica en la segunda grafica de la Gráfica 8); cuando se tiene toda la clasificación de la serie se procede a la obtención del porcentaje de patrones clasificados en cada familia para su análisis a partir de los métodos utilizados en el análisis simbólico [28,31]. En la Tabla 4 se muestra la simbolización correspondiente al algoritmo del análisis simbólico.

Tabla 4. Algoritmo del análisis simbólico y simbolización, tabla obtenida de: Cysarz D, Porta A, Montano N, Leeuwen P V, Kurths J, Wessel N. Quantifying heart rate dynamics using different approaches of symbolic dynamics. Eur Phys J Spec Top. 2013 Jun;222(2):487–500.

VARIABLE	ALGORITMO	PORCENTAJES DE OCURRENCIA DE LA SIMBOLIZACION	SIGNIFICADO FISIOLÓGICO
método $\sigma$	Desviación de series temporales promedio	0V%	Aumento de las modulaciones simpáticas
		1V%	Disminución de las modulaciones parasimpáticas
		2LV%	Modulaciones parasimpáticas
		2UV%	Modulaciones parasimpáticas

### 6.3.4 Entropía de Shannon y Renyi

La entropía de Shannon y Renyi calculada a partir del nivel de ocurrencia de las palabras es un parámetro importante para medir la complejidad de la serie con el fin de caracterizar la cadena de símbolos y la distribución de probabilidad de longitud de las palabras; la entropía de la distribución de las palabras puede obtenerse con la siguiente formula (Ecuación 2).

$$H_k = - \sum_{\omega \in W^k, p(\omega) > 0} p(\omega) \log p(\omega) \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde  $\omega$  representa el conjunto de todas las palabras de longitud  $k$  y  $p$  la distribución de probabilidad de las palabras; los valores mayores en la entropía de Shannon y Renyi representan una mayor complejidad en los intervalos R-R.

### 6.3.5 Simbolización binaria y cuantificación

Se realizó una simbolización binaria para poder evaluar el parámetro de baja variabilidad (*Probability of low variability*, POLVAR). El parámetro POLVAR caracteriza las fases cortas de baja variabilidad de símbolos sucesivos que consisten en únicamente símbolos de 0 y 1. El símbolo 0 representa una pequeña diferencia entre dos intervalos RR sucesivos mientras que el símbolo 1 representa los casos en que la diferencia entre dos intervalos RR superan cierto límite, lo cual está representado en la Ecuación 3. En este caso se calculó usó una simbolización binaria con un umbral de 20 ms para calcular el parámetro POLVAR20.

$$S_n = \begin{cases} 1: |X_n - X_{n-1}| \geq 20ms \\ 0: |X_n - X_{n-1}| < 20ms \end{cases} \quad \text{Ecuación 3}$$

Al utilizar el parámetro POLVAR20 es posible obtener la probabilidad (que se obtiene dividiendo el total de los valores 0 y 1 obtenidos en 20 ms entre el valor absoluto de la diferencia entre los intervalos RR) de que aparezca una palabra de longitud 6 con símbolos 0, lo cual permite saber si la VFC disminuyó [29]. Un valor elevado de este parámetro indicaría que existe una alta probabilidad de manifestarse una baja variabilidad en el sistema.

#### **6.4 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism (versión 7.0, California corporation EUA). Se evaluó la normalidad de los datos de ambos grupos mediante el criterio de Shapiro-Wilk; se utilizó una prueba *t-student* para muestras independientes con el propósito de comparar los valores promedio de los parámetros lineales y simbólicos de los grupos de 3T y TP. Se consideraron diferencias significativas si  $p < 0.05$  [44].

En los casos en los que no se cumplió con el criterio de normalidad de Shapiro-Wilk se recurrió a la alternativa no paramétrica de la prueba *t-student*, es decir la prueba de Mann-Whitney.

#### **6.5 Clasificador *k*-nn**

En un estudio exploratorio, se implementó un clasificador de *k*-nn (*k*-vecinos más cercanos) basado en los rasgos simbólicos obtenidos de la VFC con el propósito de discriminar entre el grupo de tercer trimestre de embarazo y trabajo de parto. El clasificador se entrenó y probó con respecto a las posibles combinaciones con los parámetros 0V, 1V, 2LV, 2UV, WSDVAR, FBWORDS, WPSUM13, WPSUM02, FWRENYI 0.25, FWRENYI 4, FWSHANNON, POLVAR20, generando patrones que discriminen con mayor certeza la dinámica a cada grupo, se evaluó con la razón de falsos positivos contra la razón de verdaderos positivos de la matriz de confusión

promedio; ya que, si el valor de falsos positivos es menor al valor de verdaderos positivos significa que se están clasificando de manera correcta las clases [45].

La elección se realizó a partir de la comparación del valor de significancia más bajo encontrado en la fase anterior, se hizo uso del algoritmo del clasificador de  $k$ -nn del paquete NETLAB para MATLAB [46]. Se entrenó con 36 datos (18 del grupo de 3T y 18 del grupo de TP), y se probó con 14 datos (7 del grupo de 3T y 7 del grupo de TP). Posteriormente por medio de validación cruzada aleatoria se generaron matrices de confusión para cada iteración (1000 veces), y se reportaron matrices de confusión promedio; así como especificidad, certeza y sensibilidad promedio correspondientes a cada par de combinaciones de rasgos.

## **7. IMPLICACIONES ÉTICAS**

El protocolo para la adquisición de la base de datos fue aprobado por la Comisión de Ética de la División de Ciencias Biológicas y de Salud (CBS) de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, con el dictamen CAEDCBS.01.2017. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante de acuerdo con la declaración de Helsinki y el estudio siguió todos los procedimientos institucionales del CIMIGen.

Para el desarrollo del presente proyecto, los datos contenidos en la base de datos proporcionada por el Dr. José Javier Reyes Lagos son considerados como confidenciales y se utilizaron con fines académicos y de investigación, manteniendo los datos de las pacientes en anonimato.

## 8. RESULTADOS

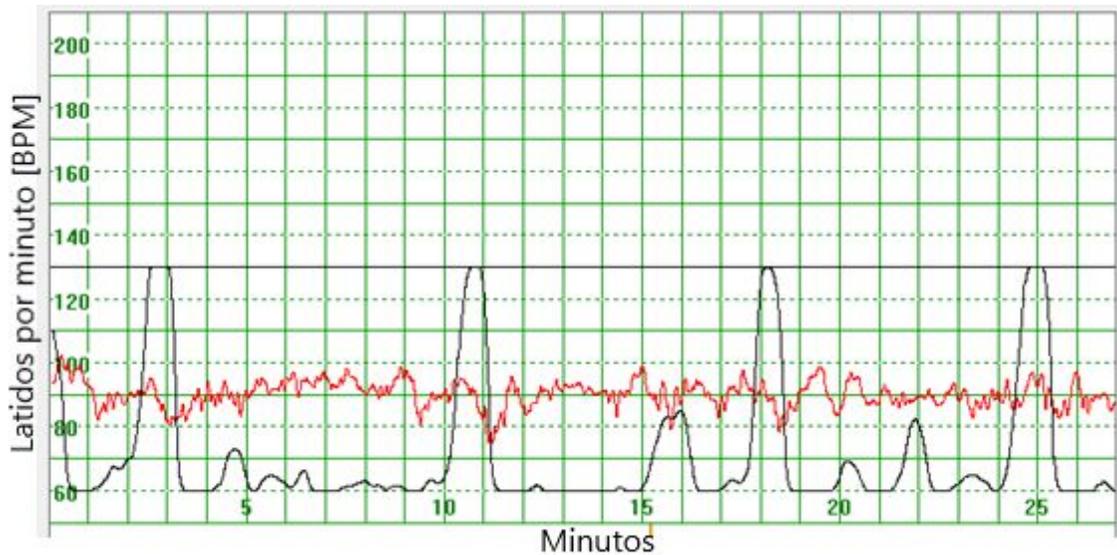
Como se mencionó anteriormente en el apartado de metodología, se seleccionaron señales de la base de datos del CIMIGen, y dichas señales fueron elegidas de forma aleatoria, constituidas por 10 minutos de registro y con la presencia de 3 a 4 contracciones en ese periodo, así como dilatación cervical de al menos 4 cm y 50% de borramiento del cérvix, formando al grupo de TP que contó con 25 registros. Así mismo se formó el grupo de 3T con 41 registros, constituidos por señales de 10 minutos y sin manifestaciones clínicas de encontrarse en trabajo de parto; se eliminaron aquellos registros de ambos grupos en los que la pérdida de información de la señal de ECG fuera mayor al 50% en ambos grupos. De esta forma se creó una nueva base de datos constituida por 66 señales en total. Las características clínicas de las participantes seleccionadas para el grupo 3T y TP se presentan en la Tabla 5.

*Tabla 5. Características clínicas correspondientes al grupo de tercer Trimestre (3T) de mujeres embarazadas sin manifestaciones clínicas de encontrarse en trabajo de parto y al grupo de Trabajo de Parto (TP) con la presencia de contracciones y borramiento del cérvix.*

DATOS CLÍNICOS	Media Std Estándar Muestral	
	3T	TP
Peso (kg)	57.47±8.38	57.67±8.45
Talla (m)	1.58±0.05	1.59±0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.95±2.70	22.67±2.68
Sem gestación (semanas)	36.44±1.32	39.87±0.93
Dilatación (cm)	-	5.20±1.86
Borramiento (%)	-	71.20±17.16

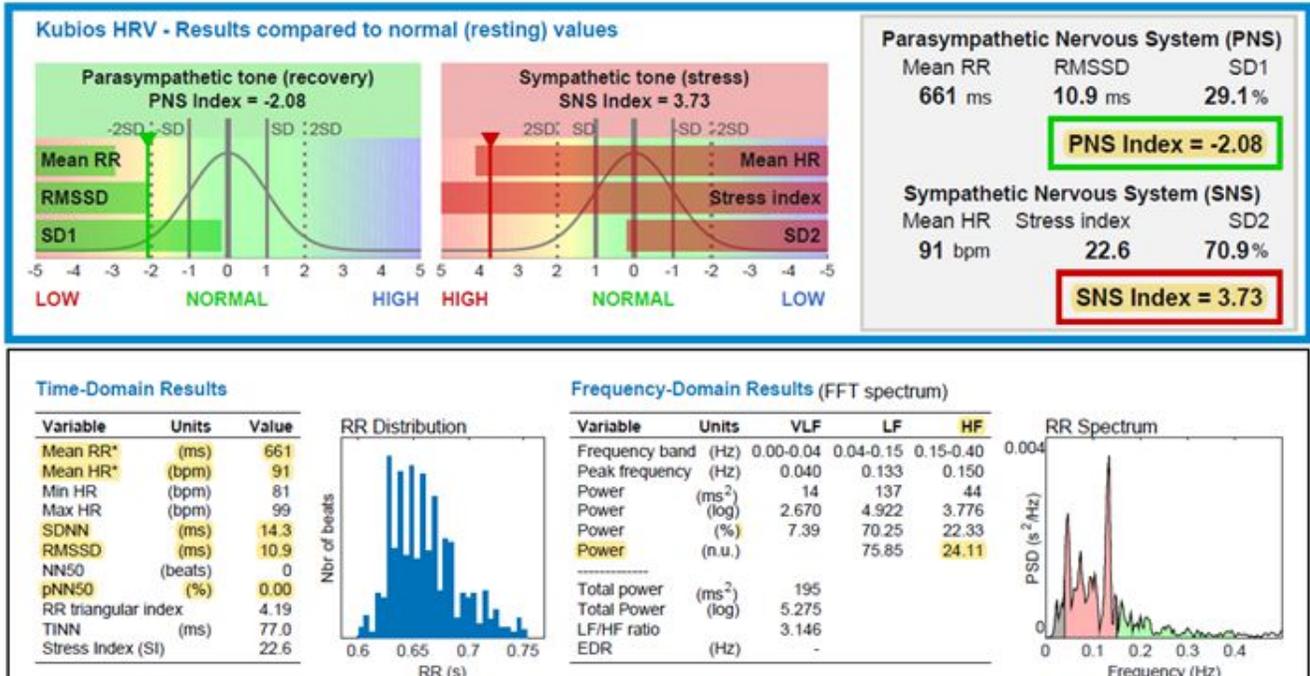
Los intervalos R-R para cada señal de cada grupo de la base de datos fueron extraídos con el programa Monica DK versión 1.9, que muestra en formato gráfico la frecuencia cardiaca materna calculada latido a latido. Un ejemplo representativo para TP se observa en la Gráfica 9, donde se aprecia de forma gráfica el contenido

de los registros electrocardiográficos abdominales, incluyendo la actividad uterina en color negro y la frecuencia cardiaca materna en color rojo.



Gráfica 9. Representación gráfica del registro de electrocardiografía abdominal del grupo de TP utilizando el software Monica DK con el que se puede visualizar la frecuencia cardiaca materna y la señal de la actividad uterina.

Los intervalos R-R fueron procesados utilizando el programa KUBIOS para la obtención de los parámetros lineales de la VFC. Se presenta una captura de pantalla del despliegue del software KUBIOS en donde se destacan dichos parámetros en color amarillo, los cuales se pueden observar en la Gráfica 10.



**Time-Domain Results**

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	661
Mean HR*	(bpm)	91
Min HR	(bpm)	81
Max HR	(bpm)	99
SDNN	(ms)	14.3
RMSSD	(ms)	10.9
NN50	(beats)	0
pNN50	(%)	0.00
RR triangular index		4.19
TINN	(ms)	77.0
Stress Index (SI)		22.6

**RR Distribution**

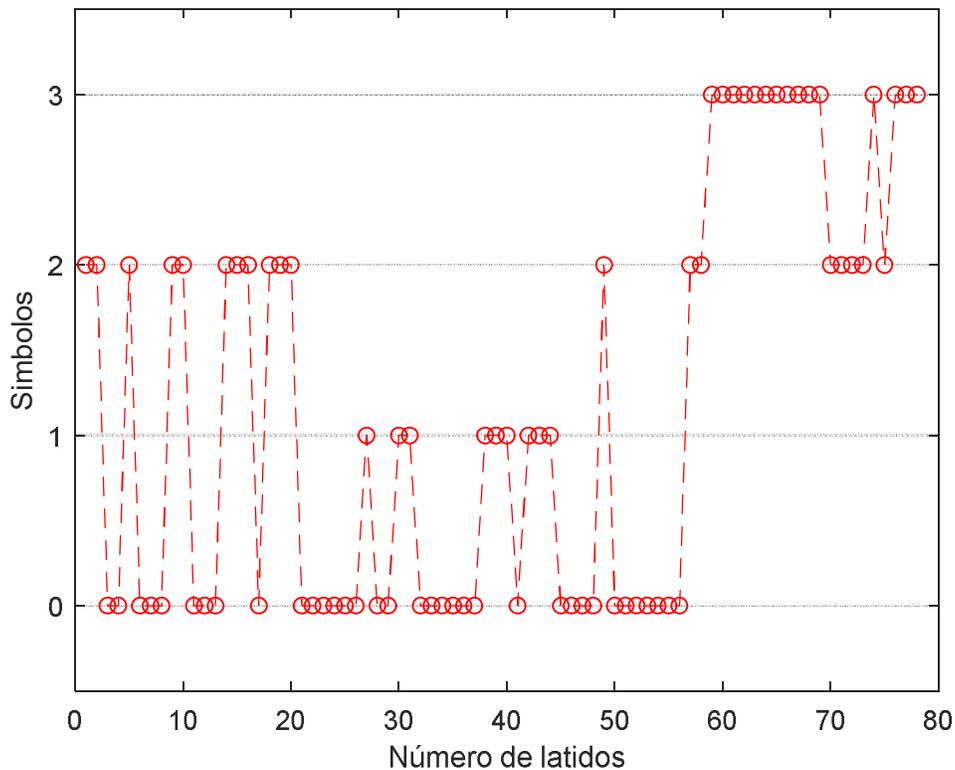
**Frequency-Domain Results (FFT spectrum)**

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band (Hz)		0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency (Hz)		0.040	0.133	0.150
Power	(ms <sup>2</sup> )	14	137	44
Power	(log)	2.670	4.922	3.776
Power	(%)	7.39	70.25	22.33
Power	(n.u.)		75.85	24.11
Total power	(ms <sup>2</sup> )	195		
Total Power	(log)	5.275		
LF/HF ratio		3.146		
EDR	(Hz)	-		

**RR Spectrum**

Gráfica 10. Representación de la obtención de los parámetros lineales convencionales de la VFC (Mean RR, Mean HR, SDNN, RMSSD, Pnn50, PNS, SNS y HF) utilizando el software KUBIOS HRV.

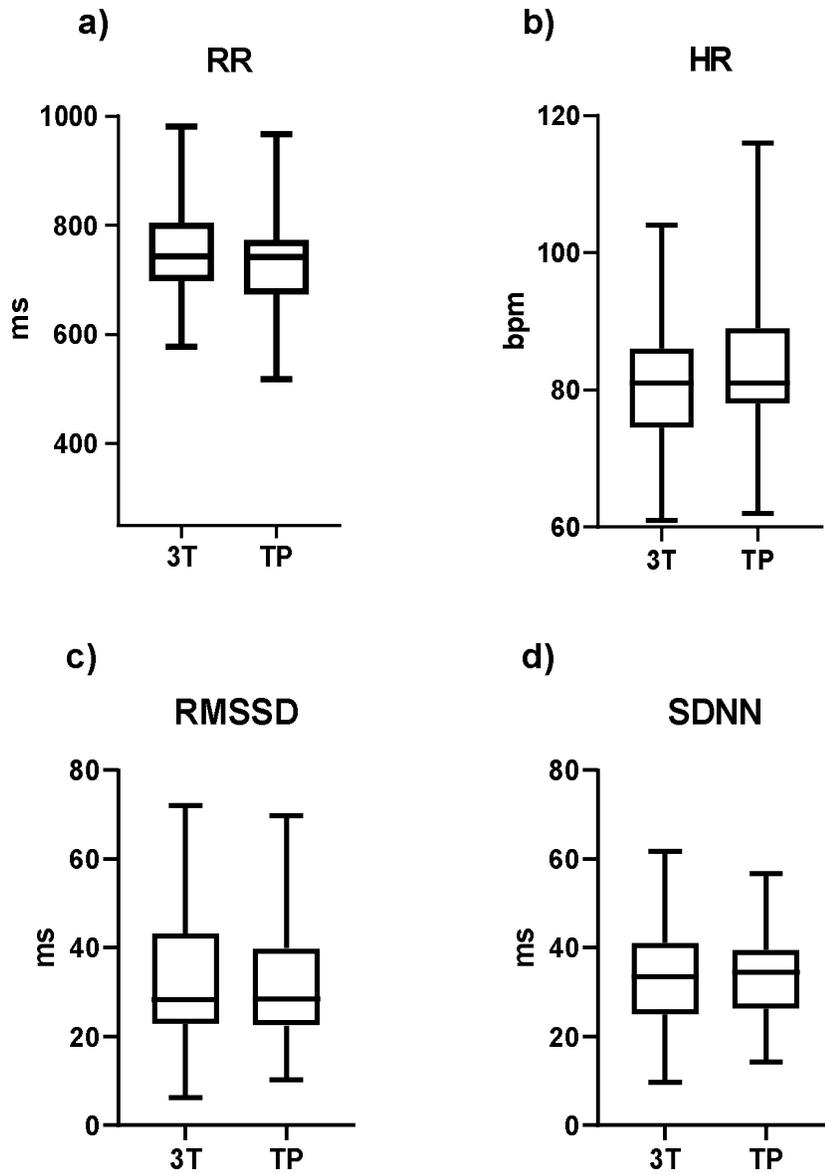
Tras implementar los algoritmos del análisis simbólico en MATLAB utilizando los intervalos R-R filtrados se obtuvieron los porcentajes de ocurrencia de la simbolización con el método  $\sigma$  (simbolización de series temporales promedio), como se muestra en la Gráfica 11.



Gráfica 11. Gráfica representativa del intervalo R-R del grupo de tercer trimestre (3T) obtenida con el método de simbolización de series temporales promedio donde se muestra la secuencia de símbolos utilizando el alfabeto a partir de cuatro valores, es decir  $A = (0, 1, 2, 3)$ .

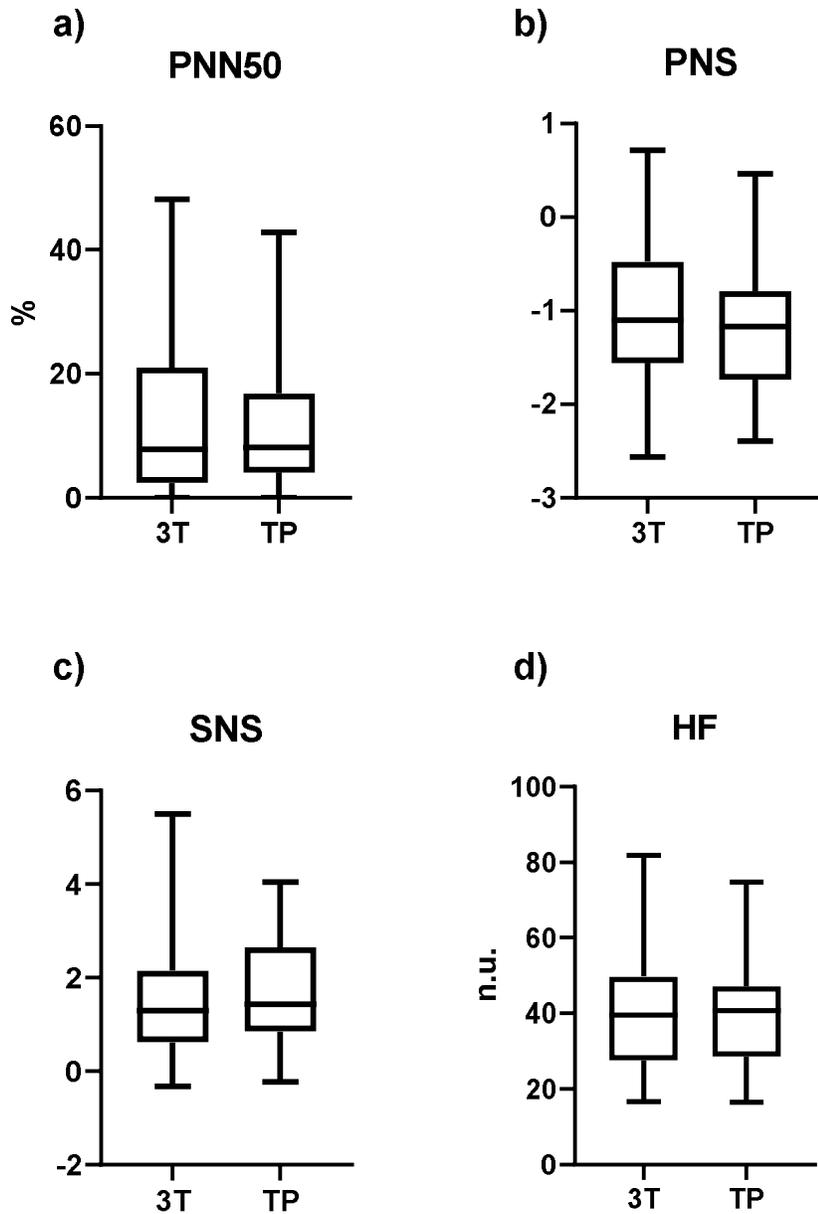
Se realizó el análisis estadístico y evaluó la normalidad de los datos de ambos grupos 3T y TP, considerando diferencias significativas con  $p < 0.05$ . Al utilizar los resultados de los parámetros lineales convencionales y los resultados obtenidos tras implementar los algoritmos del análisis simbólico, se buscó confirmar que el análisis simbólico es superior para evaluar la VFC.

En la Gráfica 12 se muestra en forma de diagramas de cajas los parámetros lineales convencionales RR, HR, RMSSD y SDNN en los cuales no se observan diferencias estadísticas significativas entre el grupo 3T y TP.



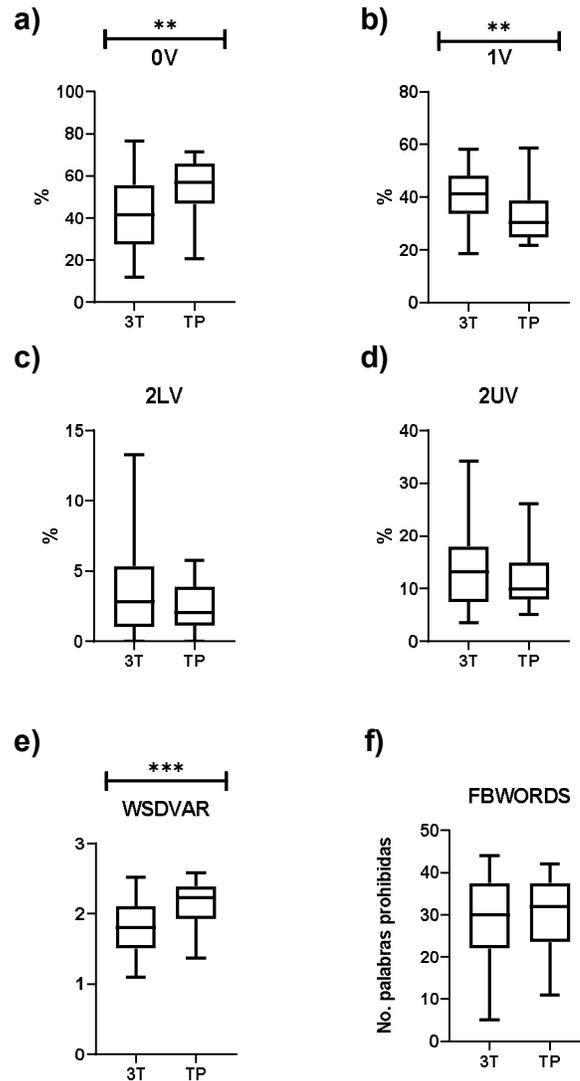
Gráfica 12. Gráficas de cajas de los parámetros lineales al comprar el grupo de tercer trimestre (3T) vs trabajo de parto (TP): a) RR (intervalo RR promedio); b) HR (frecuencia cardiaca); c) RMSSD (Raíz cuadrada de la media de la diferencia de intervalos RR sucesivos); d) SDNN (Desviación estándar de todos los intervalos RR) No existen diferencias significativas entre los grupos.

De igual manera en la Gráfica 13 se observan otros parámetros convencionales como PNN50, PNS, SNS y HF, que tampoco indicaron diferencias significativas entre ambos grupos previamente mencionados.



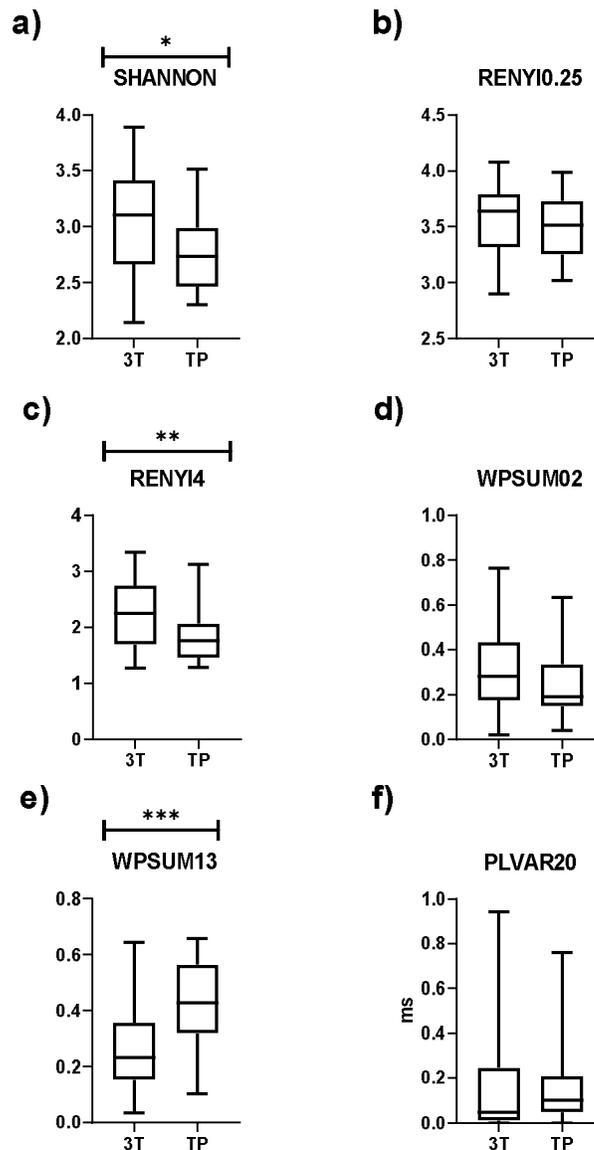
Gráfica 13. Gráficas de cajas de los parámetros lineales al comprar el grupo de tercer trimestre (3T) vs trabajo de parto (TP): a) PNN50 (Porcentaje de diferencias de intervalos RR que exceden 50 milisegundos); b) PNS (Índice del Sistema Nervioso Parasimpático); c) SNS (Índice del Sistema Nervioso Simpático); d) HF (Potencia de alta frecuencia) No existen diferencias significativas entre los grupos.

En contraste, se encontraron diferencias significativas para 3T y TP en 0V (42.47±17.52 % vs. 53.80±14.17%, p=0.0089, Gráfica 14a); 1V (40.06±10.32 % vs. 32.34±9.24 %, p=0.0029, Gráfica 14b), WSDVAR (1.83±0.37 % vs. 2.15±0.32 % p=0.0009, Gráfica 14e), respectivamente.



Gráfica 14. Gráficas de cajas de los parámetros simbólicos del grupo de tercer trimestre (3T) vs trabajo de parto (TP): a) 0V (Porcentaje de palabras donde no existe ninguna variación entre los símbolos) \*\*p<0.05 entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; b) 1V (Porcentaje de palabras que contienen solo una variación de un símbolo) \*\*p<0.05 entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; c) 2LV (Porcentaje de palabras que contienen sus tres símbolos diferentes pero con la misma dirección de variaciones); d) 2UV (Porcentaje de palabras en las que existen dos variaciones diferentes pero en direcciones opuestas e) WSDVAR (Desviación estándar de la distribución de las palabras) \*\*\*p<0.05 entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; f) FBWORDS (Número de palabras prohibidas, palabras de poca ocurrencia).

Así mismo en la Gráfica 15 el análisis simbólico reveló diferencias significativas para SHANNON ( $3.033 \pm 0.46$  % vs.  $2.79 \pm 0.37$  %,  $p=0.0275$ , Gráfica 15a); RENYI4 ( $2.26 \pm 0.60$  % vs.  $1.83 \pm 0.48$  %,  $p=0.0054$ , Gráfica 15c); WPSUM13 ( $0.27 \pm 0.16$  % vs.  $0.42 \pm 0.15$  %,  $p=0.0008$ , Gráfica 15e).



Gráfica 15. Gráficas de cajas de los parámetros simbólicos del grupo de tercer trimestre (3T) vs trabajo de parto (TP): a) SHANNON (Entropía de Shannon-distribución de las palabras) \* $p < 0.05$  entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; b) RENYI 0.25 (Entropía de Renyi-distribución de las palabras); c) RENYI 4 (Entropía de Renyi-distribución de las palabras) \*\* $p < 0.05$  entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; d) WPSUM 02 (Suma de la probabilidad de ocurrencia de los símbolos 0 y 2 en las palabras); e) WPSUM 13 (Suma de la probabilidad de ocurrencia de los símbolos 1 y 3 en las palabras) \*\*\* $p < 0.05$  entre 3T y TP utilizando la prueba Mann-Whitney; f) POLVAR 20 (Probabilidad de ocurrencia de la palabra "000000").

Los resultados obtenidos con el análisis estadístico de los parámetros del análisis simbólico que presentaron diferencias significativas entre los grupos de 3T vs TP de las Gráficas 14 y 15 se presentan en la Tabla 6.

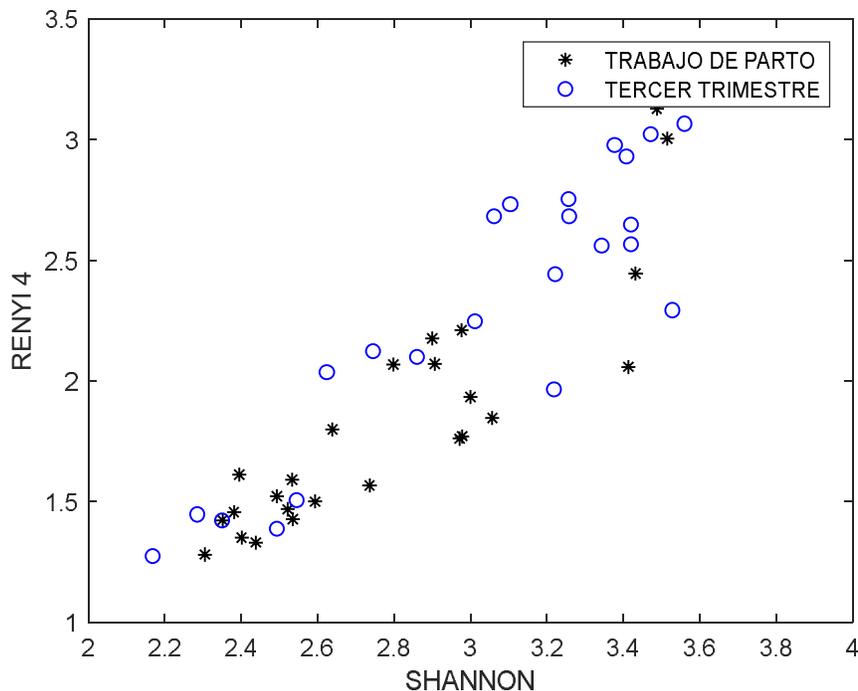
Tabla 6. Resultados de los parámetros simbólicos que presentaron diferencias significativas entre los grupos de 3T y TP.

PARÁMETROS SIMBÓLICOS	Media Std Estándar Muestral	
	3T	TP
0V	42.47 ± 17.52	53.80 ± 14.17
1V	40.06 ± 10.32	32.34 ± 9.244
WSDVAR	1.833 ± 0.3768	21.50 ± 0.3284
SHANNON	3.033 ± 0.4660	2.790 ± 0.3786
RENYI 4	2.261 ± 0.6092	1.832 ± 0.4850
WPSUM 13	0.2770 ± 0.1631	0.4277 ± 0.1576

## 8.1 Clasificador *k-nn*

El clasificador implementado se realizó con 50 señales, 25 para cada grupo (3T y TP) seleccionados de forma aleatoria, a partir de los resultados obtenidos en el análisis estadístico previo se encontró que el parámetro simbólico WSDVAR fue el que marcó un valor más bajo de  $p=0.0009$ . Por lo tanto, a partir de dicho parámetro se crearon 7 combinaciones de rasgos simbólicos las cuales fueron: WSDVAR vs. WPSUM13, WSDVAR vs. 0V, WSDVAR vs. 1V, WSDVAR vs. SHANNON, WSDVAR vs. RENYI4, 0V vs. 1V y SHANNON vs. RENYI4.

Los pares de rasgos en los que se observaron mayores valores de certeza que en el resto de las combinaciones fueron SHANNON vs. RENYI 4 y WSDVAR vs. SHANNON, con  $k=6$ ; la distribución de los datos de dichas combinaciones se observa en las Gráficas 16 y 17; las Gráficas de los 5 pares de rasgos restantes se muestran en el apartado 13. ANEXOS).



Gráfica 16. Par de rasgos SHANNON vs RENYI4 en donde se observa la distribución de los datos.



Tabla 7. Valores de especificidad (E), certeza (C) y sensibilidad (S) a partir del clasificador K-nn de cada par de rasgos, en color amarillo se observan los valores mayores de certeza con K=6 correspondientes a las combinaciones de rasgos SHANNON vs RENYI4 y WSDVAR vs SHANNON.

Parámetros	K=3			K=4			K=5			K=6		
	E	C	S	E	C	S	E	C	S	E	C	S
0V-1V	0.53	0.72	0.71	0.48	0.76	0.82	0.57	0.73	0.68	0.54	0.78	0.79
SHANNON-RENYI4	0.58	0.74	0.68	0.47	0.77	0.85	0.61	0.81	0.77	0.61	0.85	0.85
WSDVAR-WPSIM 13	0.62	0.79	0.74	0.55	0.81	0.83	0.67	0.85	0.78	0.61	0.83	0.82
WSDVAR-0V	0.6	0.77	0.72	0.51	0.77	0.81	0.6	0.81	0.78	0.59	0.83	0.83
WSDVAR-1V	0.53	0.72	0.7	0.44	0.74	0.82	0.57	0.72	0.67	0.46	0.71	0.77
WSDVAR-SHANNON	0.6	0.77	0.72	0.54	0.79	0.8	0.64	0.8	0.74	0.62	0.84	0.82
WSDVAR-RENYI4	0.54	0.71	0.68	0.46	0.74	0.81	0.62	0.78	0.72	0.59	0.81	0.79

En las Tablas 8 y 9 se presentan las matrices de confusión promedio de los pares de rasgos con mayor certeza, en donde las siglas representan: VP=Verdaderos Positivos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos negativos, VN=Verdaderos Negativos; y como se mencionó en el apartado de metodología se evaluó el desempeño del clasificador a partir de la razón de Falsos Positivos contra Verdaderos Positivos.

El entrenamiento se realizó con 35 datos y se probó con 14, la iteración aleatoria se realizó 1000 veces

Tabla 8. Matriz de confusión promedio del clasificador K-nn para el par de rasgos SHANNON vs RENYI4

VP=5.97±0.91	FN=1.02±0.91
FP=2.77±1.15	VN=4.22±1.15

Tabla 9. Matriz de confusión promedio del clasificador K-nn para el par de rasgos WSDVAR vs SHANNON.

VP=5.75±0.98	FN=1.24±0.98
FP=2.65±1.09	VN=4.35±1.09

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron analizados según lo establecido en los objetivos planteados. Se implementaron los métodos lineales y el análisis simbólico de la VFC para identificar los cambios en la dinámica cardiaca en los grupos de 3T y TP.

Las contracciones uterinas durante el TP se asocian con un aumento de la frecuencia cardiaca y la autotransfusión de sangre desde el útero a la circulación sistémica después de cada contracción, las cuales son modificaciones autonómicas cardiacas; tal como menciona Musa et. al. se requieren ajustes de los reflejos autonómicos cardiacos mediante una activación del sistema nervioso simpático y parasimpático <sup>[47]</sup>. A pesar de la presencia de estas modificaciones no se encontraron diferencias significativas durante el TP en RR(Gráfica 12a) ni en HR(Gráfica 12b), esto indica que el análisis lineal no logró distinguir entre ambos grupos 3T y TP, a pesar de que debería existir mayor diferencia de estos valores durante el TP ya que la respuesta simpática al dolor y el estrés elevan la frecuencia cardiaca y la presión arterial durante las contracciones <sup>[5,48]</sup>.

De los resultados mostrados en los diagramas de cajas de la Gráfica 12 se observa que no se encontraron diferencias significativas en el parámetro RMSSD (Gráfica 12c) el cual es un marcador de la actividad vagal; de manera contraria a lo reportado por Musa et. al. y Reyes Lagos et. al. donde se encontró un incremento significativo durante el TP activando el sistema parasimpático; así como diferencias significativas relacionadas con el SNA en la actividad cardiaca durante el parto <sup>[4,47]</sup>. Esta desigualdad se podría deber a las diferencias metodológicas entre los estudios; en el artículo de Reyes-Lagos se utilizó un análisis de datos discordantes adicional al análisis estadístico empleado en la presente investigación. Así mismo Peña et. al. ha reportado que existe una reducción significativa de las fluctuaciones de los intervalos RR a lo largo de la gestación indicado por el RMSSD, esto está asociado a la reducción de la frecuencia cardiaca durante la gestación para cumplir con las demandas hemodinámicas <sup>[27]</sup>.

De la misma manera en el parámetro SDNN (Gráfica 12d) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a pesar de que este es un indicador de la Variabilidad Cardíaca total y las oscilaciones simpáticas y vagales en los procesos inflamatorios como lo es el TP <sup>[49]</sup>.

Con lo anterior y con los resultados mostrados en la Gráfica 13 donde tampoco se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro, los datos obtenidos sugieren que tal como lo menciona Chamchad et. al. los métodos lineales requieren estacionariedad de la señal, la cual no es una característica presente en los intervalos RR; además no se pueden descartar medidas no lineales porque los resultados de HF normalizados (Gráfica 13d) no cambian, por lo que se requiere de la aplicación de métodos no lineales para una mejor comprensión de la VFC <sup>[25]</sup>.

Partiendo de la hipótesis de que el análisis simbólico es capaz de presentar mayores diferencias significativas entre ambos grupos 3T y TP en comparación con los métodos tradicionales al realizar el análisis de la VFC en la dinámica cardíaca materna, dichas diferencias podrían deberse a que el análisis simbólico es sensible para identificar los cambios en la actividad nerviosa autonómica como respuesta a los procesos inflamatorios como lo es el TP <sup>[50]</sup>; además de asociar a la VFC con las contracciones uterinas y el estrés también puede identificar los ajustes autonómicos en los estados de reposo y cambios de postura.

Se puede observar en la Gráfica 14 que se encontraron diferencias significativas entre los grupos de 3T y TP con los parámetros obtenidos mediante el análisis simbólico; se encontraron cambios significativos en el parámetro 0V (Gráfica 14a), esto puede deberse a que durante el TP existe un aumento de la actividad simpática que contribuye al aumento del gasto cardíaco; en personas sanas el aumento en el índice 0V refleja un cambio en el equilibrio dinámico simpático y vagal en respuesta al estrés <sup>[34]</sup>. Tal como menciona Tonhajzerova et. al. este resultado podría indicar que existe un aumento significativo en personas que no se encuentran en estado de reposo y por lo tanto representa un índice de respuesta a los cambios de postura al ser sensible en la detección de anomalías discretas en el sistema de control neuro cardíaco <sup>[34]</sup>.

Guzzetti et. al. en un estudio con 60 personas sanas utilizó el análisis simbólico para cuantificar la prevalencia de la actividad simpática y parasimpática en la modulación cardiaca en condiciones en las que el uso de un enfoque lineal de la VFC es limitado debido a los cambios en el equilibrio simpátovagal <sup>[51]</sup>. Los resultados fueron un aumento de la modulación simpática y el retiro vagal provocando un aumento en los índices de 0V y una disminución en los índices de 2UV, al no estar presente la actividad parasimpática <sup>[51]</sup>. Partiendo de este hallazgo se puede justificar la disminución de la actividad parasimpática durante el TP (Gráfica 14d) y de manera más clara esto se puede apreciar con los resultados del parámetro 1V(Gráfica 14b); este hallazgo sugiere que existe un ajuste autonómico al presentarse una disminución de las modulaciones parasimpáticas durante el TP.

En el presente estudio a pesar de que todas las pacientes de ambos grupos 3T y TP se encontraban en la misma postura (decúbito supino) cuando se les colocaron los electrodos y al inicio del registro, las mujeres del grupo de TP presentaron mayores movimientos y cambios de postura a lo largo de todo el registro, a causa del dolor por las contracciones uterinas y el estrés; a diferencia de las mujeres del grupo de 3T que permanecieron en la misma postura todo el tiempo. Partiendo de los resultados reportados por Tonhajzerova et. al. Da Silva et. al. ha reportado que dichas modulaciones indican que la respuesta del control parasimpático cardiaco es conservado durante el embarazo, es por ello que se observa un aumento de este parámetro en el grupo de 3T; ya que no se registran cambios bruscos de postura y se mantiene un estado de reposo diferente al que se presenta durante el TP; donde el cambio postural y los movimientos que se realizan modifican la respuesta hemodinámica y existe una mayor resistencia vascular periférica y un aumento de la FC <sup>[52]</sup>.

Así mismo Ueland et. al. en un estudio con 23 mujeres en TP encontró que la postura materna ejerce una influencia significativa en la dinámica cardiaca; un cambio de posición de supino a lateral produjo un aumento en el gasto cardiaco de 21.7% y un aumento en el volumen sistólico del 26.5%, la función cardiovascular materna puede ser alterada con el cambio de postura y las respuestas

hemodinámicas por las contracciones uterinas también se encuentran influenciadas por el estrés postural <sup>[53]</sup>.

Se puede observar que en el parámetro WSDVAR (Gráfica 14e) existe una diferencia significativa durante el TP esto puede deberse a que existe una alta variabilidad cardiaca que se requiere para los ajustes a las condiciones hemodinámicas que generan las contracciones uterinas; esto se encuentra asociado con el resultado del parámetro WPSUM13(Gráfica 15e) el cual también indica un aumento de la variabilidad cardiaca <sup>[43]</sup>. Tal como lo menciona Sanghavi et. al. el TP representa un esfuerzo físico e importante gasto metabólico durante las contracciones uterinas; se descomprime la vena cava y la sangre que se encontraba en las extremidades inferiores retorna con mayor presión a ésta; estos eventos tienen como consecuencia un aumento del gasto cardiaco, de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca materna <sup>[3]</sup>.

En cuanto a las entropías se puede observar en los parámetros SHANNON (Gráfica 15a) y RENYI 4(Gráfica 15c) que existe una menor complejidad en la dinámica cardiaca durante el TP vs 3T, ya que según lo reportado por Miyabara et. al. al evaluar la distribución de las palabras con la entropía de SHANNON obtuvo indicadores sensibles a las alteraciones de la FC inducidas por el SNA, a pesar de que dichas alteraciones también dependen del ritmo respiratorio <sup>[42]</sup>.

Esto es confirmado por Reyes Lagos et. al. en los resultados reportados al evaluar la complejidad de estas dos condiciones; donde encontró que existe una menor complejidad por la entropía muestral en presencia de las contracciones por los efectos dinámicos de los latidos cardiacos <sup>[4]</sup>.

Según los resultados obtenidos al aplicar el clasificador se sugiere que es posible discriminar entre la dinámica cardiaca en mujeres durante el TP y el 3T. Se puede observar en las Gráficas 16 y 17 la separación de las regiones al graficar el par de rasgos que representan mayor certeza, esto es confirmado en los resultados de la Tabla 7 donde se esperaba que al construir pares de rasgos con los parámetros simbólicos se mejorarían los valores de especificidad, certeza y sensibilidad de clasificación.

Al comparar la Tabla 8 y la Tabla 9 las matrices de confusión promedio se observan valores de VP y VN mayores en la Tabla 9 lo que confirma que los valores WSDVAR y SHANNON proporcionan mejores resultados de clasificación, dicho resultado es interesante puesto que el parámetro WSDVAR indica una alta variabilidad cardiaca durante el TP, mientras que el parámetro de entropía de SHANNON indica como se mencionó anteriormente sensibilidad a las alteraciones de la FC durante el 3T [38,39].

Es importante recalcar la utilidad de los clasificadores en el área clínica ya que estos son métodos de predicción que tienen la capacidad de reducir la incertidumbre asociada a una determinada situación clínica, estimando las necesidades a partir de la capacidad para diferenciar de manera correcta a los individuos en subgrupos clínicamente relevantes. La subjetividad puede afectar los resultados, por lo que el conocimiento de la estimación de la sensibilidad, especificidad y certeza proporcionadas por el clasificador puede ayudar a establecer un diagnóstico verdadero [54].

## 10. CONCLUSIONES

Al analizar los parámetros obtenidos mediante el análisis lineal, encontramos que estos métodos no fueron capaces de diferenciar entre ambos grupos 3T y TP, lo que indica que no es posible identificar los cambios en la dinámica cardiaca materna; a diferencia del análisis simbólico, el cual demostró ser una herramienta superior a los métodos convencionales, al presentar mayor sensibilidad para identificar los procesos inflamatorios, como lo es el TP; este pudo mostrar diferencias significativas entre ambos grupos, al ser un método sensible al comportamiento no lineal de las fluctuaciones cardiacas y por su capacidad para diferenciar entre las modulaciones del sistema nervioso simpático y parasimpático durante el embarazo. Los índices simbólicos podrían ayudar a comprender los cambios fisiológicos y dinámicos en la maternidad y su uso podría favorecer la detección temprana de anomalías durante el embarazo y el TP.

## 11. TRABAJO A FUTURO

De acuerdo con los resultados mostrados en esta investigación y las limitaciones que se presentaron: como la implementación del clasificador como estudio exploratorio, el número reducido de la población de ambos grupos al descartar registros por la pérdida de la señal de ECG; y al no cumplir con los datos clínicos como IMC y edad. Se espera que las poblaciones de los grupos crezcan y se puedan realizar nuevas evaluaciones y ampliarse con futuras investigaciones como:

- Implementación y análisis de otros parámetros simbólicos como son: Dinámica Simbólica Binaria (P0V%, P1V%, P2V%); Dinámica Simbólica Conjunta (E0, E1, E2, LU1, LD1, LA1, P, V), pares de familias que representan los aspectos de la modulación autonómica; doble entropía simbólica conjunta.
- Análisis de la VFC en grupos de embarazo y TP de alto riesgo.
- Implementación de otros clasificadores como: árbol de decisión, validación cruzada, máquinas de soporte vectorial y clasificador Bayesiano.

## 12. REFERENCIAS

1. Safdar Hussein Daghigh Kia Ramin Farhadi AHA. Physiology of parturition. *Int J Adv Biol Biomed Res.* 2013;1.
2. Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006 Feb;31(1):1–11.
3. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* 2014 Sep;130(12):1003–8.
4. Reyes-Lagos JJ, Echeverría-Arjonilla JC, Peña-Castillo MÁ, García-González MT, del Rocío Ortiz-Pedroza M, Pacheco-López G, et al. A comparison of heart rate variability in women at the third trimester of pregnancy and during low-risk labour. *Physiol Behav.* 2015 Oct;149:255–61.
5. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 May;27(2):89–94.
6. Philip Steer CF. ABC of labour care Physiology and management of normal labour. *BMJ Br Med Journal* 1999;318(7186):793-796 [Internet]. 1999; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1115220/>
7. Arthur C. Guyton JEH. Tratado de Fisiología médica [Internet]. 12th ed. ELSENVIER SAUDERS; 2011. Available from: [https://www.ebook.de/de/product/14874428/john\\_e\\_hall\\_tratado\\_de\\_fisiologia\\_medica.html](https://www.ebook.de/de/product/14874428/john_e_hall_tratado_de_fisiologia_medica.html)
8. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Mar;63(6):425–33.
9. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Compr Physiol.* 2014;
10. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):R89--R118.
11. Hall ME, George EM, Granger JP. El corazón durante el embarazo. *Rev Española Cardiol.* 2011 Nov;64(11):1045–50.
12. Söhnchen N, Melzer K, de Tejada BM, Jastrow-Meyer N, Othenin-Girard V, Irion O, et al. Maternal heart rate changes during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):173–8.
13. Gavaghan M. Cardiac Anatomy and Physiology: A Review. {AORN} J. 1998;67(4):800–22.
14. Sánchez-Quintana D, Ho SY. Anatomía de los nodos cardiacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. *Rev Española Cardiol.* 2003;56(11):1085–92.

15. Becker DE. Fundamentals of Electrocardiography Interpretation. *Anesth Prog.* 2006 Jun;53(2):53–64.
16. Ma. Teresa García González Aída Jiménez González M del ROPMÁPC. Potenciales bioeléctricos: origen y registro. 1st ed. UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA; 1998.
17. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006 Nov;44(12):1031–51.
18. Phyllis K. Stein PhD MTHMDPLCPPDREK, Rottman JN. Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. *Am J Obs Gynecol.* 1999;180(4).
19. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart Rate Fragmentation: A New Approach to the Analysis of Cardiac Interbeat Interval Dynamics. *Front Physiol.* 2017;8:255.
20. Mika Tarvainen Jukka Lipponen J-PNPRRPP. ABOUT HEART RATE VARIABILITY [Internet]. 2019. Available from: <https://www.kubios.com/about-hrv/>
21. JAIME A. GALLO JORGE FARBIARZ DLÁ. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *IATREIA/VOL 12/N° 2* [Internet]. 1999; Available from: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/viewFile/3682/3444>
22. Bansal D, Khan M, Salhan AK. A Review of Measurement and Analysis of Heart Rate Variability. In: 2009 International Conference on Computer and Automation Engineering. IEEE; 2009.
23. Gil Rodas Carles Pedret Carballido JRLC. HEART RATE VARIABILITY: DEFINITION, MEASUREMENT AND CLINICAL RELATION ASPECTS (I). *Serv Médicos Barcelona.* 2008;25(123):41–7.
24. Sawane M, Ambade R, Kawthalkar A. Non Linear Heart Rate Variability Study During Pregnancy in Indian Women. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* 2018;
25. Chamchad D, Horrow JC, Nakhamchik L, Arkoosh VA. Heart rate variability changes during pregnancy: an observational study. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16(2):106–9.
26. S. V. Khlybova V. I. Tsirkin SADIAM, Trukhin AN. Heart Rate Variability in Normal and Complicated Pregnancies. *Hum Physiol.* 2008;34(5).
27. Peña MA, Echeverría JC, García MT, Ortiz MR, Martínez A, Vargas-García C, et al. Short-term heart rate dynamics of pregnant women. *Auton Neurosci.* 2011;159(1–2):117–22.
28. Silva LEV, Geraldini VR, de Oliveira BP, Silva CAA, Porta A, Fazan R.

- Comparison between spectral analysis and symbolic dynamics for heart rate variability analysis in the rat. *Sci Rep.* 2017;7(1):8428.
29. N. Wessel U. Schwarz PISJK. Symbolic Dynamics for Medical Data Analysis. *Proc Euroattractor2000 Front Nonlinear Dyn* [Internet]. 2002;1. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/2834/b2bf50362a8ae41fa17c8d6c07e969555af5.pdf>
  30. Schirdewan AVNWVBKJOJKRDA. Symbolic Dynamics - a Powerful Tool in Non-Invasive Biomedical Signal Processing. *OSEE* [Internet]. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=7345D4A0EB30687867DF7A542B7CAF96 doi=10.1.1.23.46&rep=rep1&type=pdf>
  31. Cysarz D, Porta A, Montano N, Leeuwen P V, Kurths J, Wessel N. Quantifying heart rate dynamics using different approaches of symbolic dynamics. *Eur Phys J Spec Top.* 2013 Jun;222(2):487–500.
  32. De Oliveira EA, da Silva AKF, Christofaro DGD, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, et al. Influence of Type 1 Diabetes on the Symbolic Analysis and Complexity of Heart Rate Variability in Young Adults. *Arq Bras Cardiol.* 2018;
  33. Chen W, Zheng L, Li K, Wang Q, Liu G, Jiang Q. A Novel and Effective Method for Congestive Heart Failure Detection and Quantification Using Dynamic Heart Rate Variability Measurement. Shearer G, editor. *{PLOS} {ONE}*. 2016 Nov;11(11):e0165304.
  34. Tonhajzerova I, Farsky I, Mestanik M, Visnovcova Z, Mestanikova A, Hrtanek I, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability {textemdash} a promising tool to investigate cardiac sympathovagal control in attention deficit/hyperactivity disorder ({ADHD})? *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Jun;94(6):579–87.
  35. Wessel N, Ziehm C, Kurths J, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E.* 2000;61(1):733–9.
  36. Garduño JCB, de León Ponce MD. Mortalidad materna. Alfil SA de C V, editor. *Academia Mexicana de Cirugía, A. C.*; 2013.
  37. Montejano CG, Robledo SV. MORTALIDAD MATERNA EN MÉXICO. *Dir Gen Serv Doc Inf y Análisis.* 2015;
  38. Manual de operación del sistema de adquisición MONICA AN24. 2009.
  39. Jorge Escalante-Gaytán José Javier Reyes-Lagosa MAP-CJCEMTG-GEB-VLPCIL-RRA-YRG-C, Gustavo Pacheco-Lópezf . Associations of Immunological Markers and Anthropometric Measures with Linear and Nonlinear Electrohysterographic Parameters at Term Active Labor. *Adv*

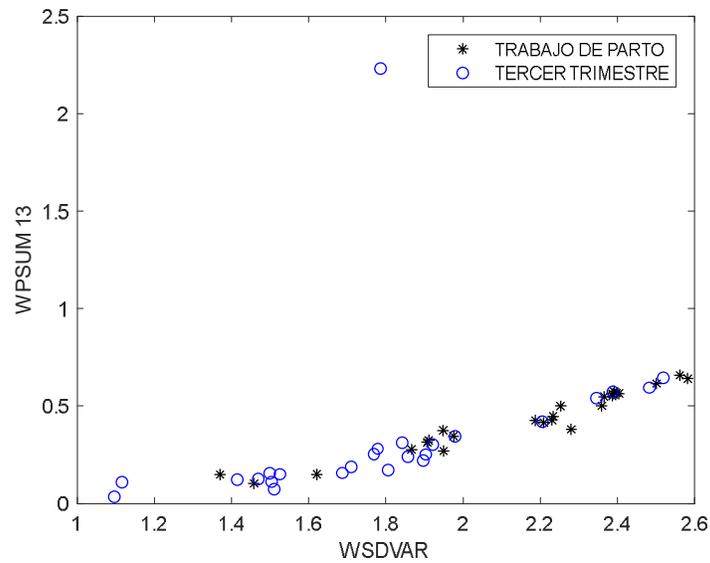
Neuroimmune Biol 7 27–36. 2018;

40. Montoya DIJRA. Determinación de intervalos RR a partir de datos crudos del ECG. Rev Cient la Univ MENDOZA [Internet]. 2013; Available from: [www.um.edu.ar/ojs-new/index.php/RECIUM/article/download/63/82](http://www.um.edu.ar/ojs-new/index.php/RECIUM/article/download/63/82)
41. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios {HRV} {\textendash} Heart rate variability analysis software. Comput Methods Programs Biomed. 2014;113(1):210–20.
42. Miyabara R, Berg K, Kraemer JF, Baltatu OC, Wessel N, Campos LA. Quantifying Effects of Pharmacological Blockers of Cardiac Autonomous Control Using Variability Parameters. Front Physiol. 2017;8.
43. Andreas Voss Katerina Hnatkova NWJKASASAJCMM. Multiparametric Analysis of Heart Rate Variability Used for Risk Stratification Among Survivors of Acute Myocardial Infaction. Univ Appl Sci Jena Ger. 1998;
44. Kim TK. T test as a parametric statistic. Korean J Anesthesiol. 2015;68(6).
45. J.J. Reyes M.A Peña JCEMTGMROOYCVRG-C. USO DE CLASIFICADORES EN LA DINÁMICA DE LAS FLUCTUACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA MATERNA DURANTE EL TRABAJO DE PARTO. Metropolitana UA, editor. CNIB; 2012.
46. Nabney IT. NETLAB [Internet]. Springer London; 2004. Available from: [https://www.ebook.de/de/product/3249511/ian\\_t\\_nabney\\_netlab.html](https://www.ebook.de/de/product/3249511/ian_t_nabney_netlab.html)
47. Musa SM, Adam I, Hassan NG, Rayis DA, Lutfi MF. Maternal Heart Rate Variability during the First Stage of Labor. Front Physiol. 2017 Oct;8.
48. Suzuki N, Sugawara J, Kimura Y, Nagase S, Okamura K, Yaegashi N. Assessment of Maternal Heart-Rate Variability during Labor Using Wavelet-Based Power Spectral Analysis. Gynecol Obstet Invest. 2012;74(1):35–40.
49. Moraes ER, Murta LO, Baffa O, Wakai RT, Comani S. Linear and nonlinear measures of fetal heart rate patterns evaluated on very short fetal magnetocardiograms. Physiol Meas. 2012 Sep;33(10):1563–83.
50. Reyes-Lagos JJ, Ledesma-Ramírez CI, Hadamitzky M, Peña-Castillo MÁ, Echeverría JC, Lückemann L, et al. Symbolic analysis of heart rate fluctuations identifies cardiac autonomic modifications during {LPS}-induced endotoxemia. Auton Neurosci. 2019 Nov;221:102577.
51. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Bella P Della, Montano N, et al. Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability. Circulation. 2005 Jul;112(4):465–70.
52. Da Silva Corrêa M, Catai AM, Milan-Mattos JC, Porta A, Driusso P. Cardiovascular autonomic modulation and baroreflex control in the second trimester of pregnancy: A cross sectional study. Palazón-Bru A, editor. {PLOS} {ONE}. 2019 May;14(5):e0216063.

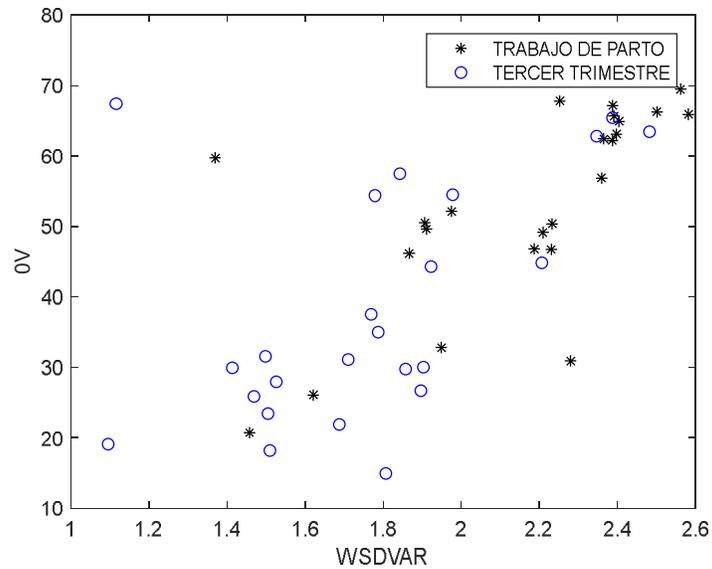
53. Ueland K, Hansen JM. Maternal cardiovascular dynamics. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;103(1):1–7.
54. M.J. Burgueñoa JLG-B y JMG-B. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc).* 1995;104(17).

### 13. ANEXOS

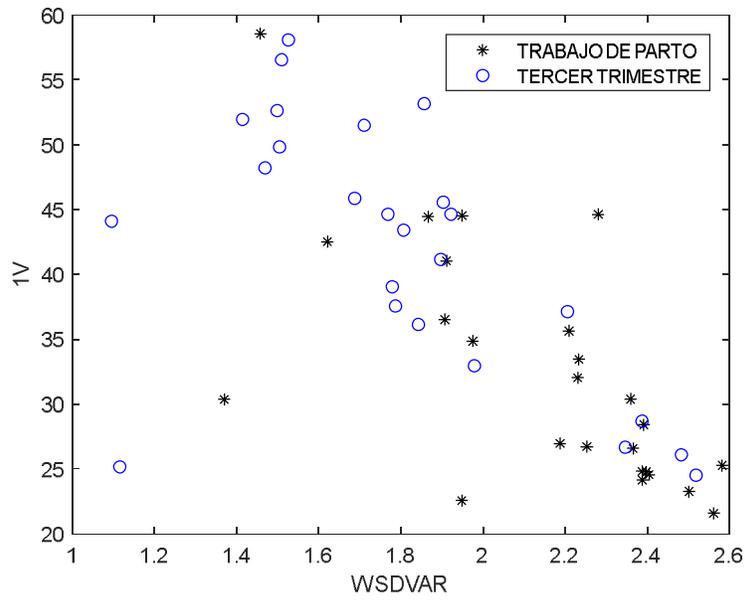
A continuación se presentan las Gráficas de las distintas combinaciones de rasgos simbólicos obtenidas con el clasificador  $k$ - $nn$ , donde se observa la distribución de los datos con  $k=6$ .



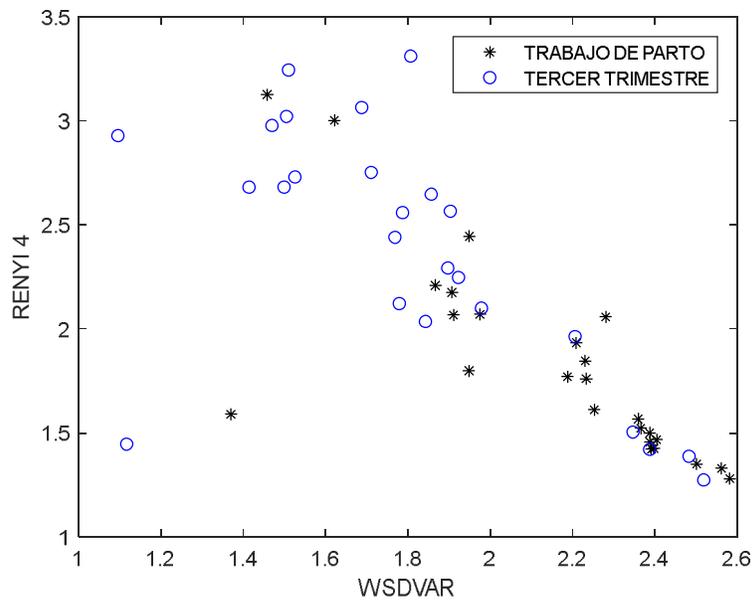
Grafica 18. Par de rasgos WSDVAR vs WPSUM 13 en donde se observa la distribución de los datos.



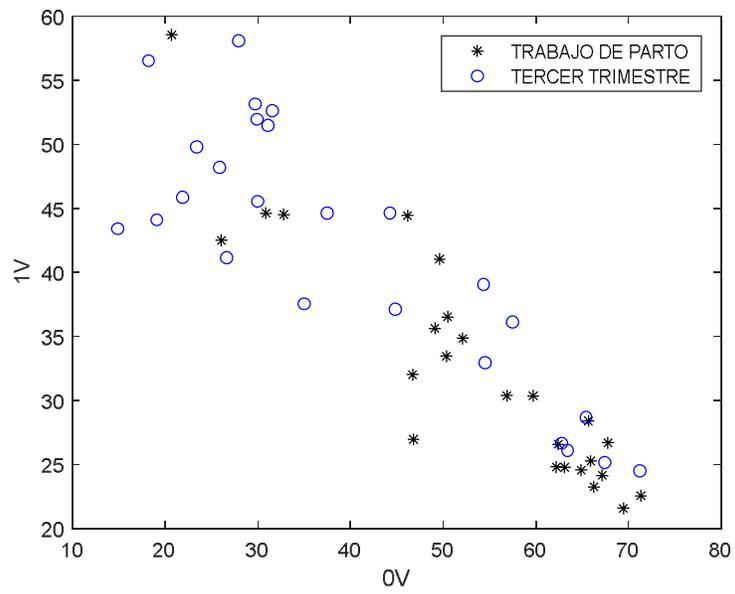
Grafica 19. Par de rasgos WSDVAR vs 0V en donde se observa la distribución de los datos.



Grafica 20. Par de rasgos WSDVAR vs 1V en donde se observa la distribución de los datos.



Grafica 21. Par de rasgos WSDVAR vs RENYI 4 en donde se observa la distribución de los datos.



Grafica 22. Par de rasgos 0V vs 1V en donde se observa la distribución de los datos.