

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO DEL RITMO
CARDIACO MATERNO-FETAL DURANTE EL TERCER
TRIMESTRE DE EMBARAZO Y EL TRABAJO DE PARTO
A TRAVÉS DE LA DINÁMICA SIMBÓLICA CONJUNTA”**

TESIS

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

PRESENTA:

P.L.B.M. CARLA ANDREA TEPICHIN CASTRO

DIRECTOR:

DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

CODIRECTORA:

M. EN C. CLAUDIA IVETTE LEDESMA RAMÍREZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2020

Índice

Resumen	4
Abstract	6
Abreviaturas	8
Dedicatorias	9
Agradecimientos	10
1. Marco teórico	11
1.1 El embarazo	11
1.1.1 Actividad contráctil uterina durante el embarazo.....	11
1.2 El trabajo de parto	13
1.3 Modificaciones del aparato cardiocirculatorio materno durante el embarazo y el trabajo de parto	15
1.4 Modificaciones del aparato cardiocirculatorio fetal durante el embarazo y el trabajo de parto	17
1.5 Electrofisiología del corazón	20
1.5.1 Electrocardiograma (ECG).....	21
1.6 Variabilidad de la frecuencia cardiaca o fluctuaciones de intervalos RR	22
1.6.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca materno/fetal.....	23
1.7 Acoplamiento entre señales fisiológicas	25
1.8 Análisis de dinámica simbólica conjunta (ASC)	26
2. Antecedentes	28
3. Estado del arte	30
4. Planteamiento del problema	33
5. Justificación	35
6. Objetivos	37
6.1 Objetivo General:	37
6.2 Objetivos específicos:	37
7. Hipótesis	38
8. Metodología	39
8.1 Etapa 1. Análisis de base de datos de registros bioeléctricos abdominales	40
8.1.1 Descripción de los criterios de inclusión y exclusión para la construcción de la base de datos de registros materno-fetales	43
8.2 Etapa 2. Planteamiento del método de análisis	47
8.3 Etapa 3: Implementación del algoritmo de ASC	48
8.4 Etapa 4: Cuantificación de los histogramas de ASC	50

8.4.1 Pruebas estadísticas.....	53
8.5 Implicaciones Éticas.....	54
9. Resultados.....	55
9.1 Análisis de base de datos de registros bioeléctricos abdominales.....	55
9.2 Implementación del algoritmo de ASC.....	57
9.4 Etapa 4: Cuantificación de los histogramas de ASC.....	60
10. Conclusiones	69
11. Propuesta de aplicaciones clínicas y futuras investigaciones	73
12. Limitaciones.....	74
13. Referencias.....	75
14. Anexos.....	80

Resumen

El embarazo se define como el estado fisiológico durante el cual el embrión se desarrolla y crece en el interior del cuerpo de la madre, inicia con la fecundación y termina al momento de parto, proceso por el cual el cuerpo materno impulsa al feto fuera del vientre mediante contracciones uterinas. Este proceso está dividido por diferentes etapas, las cuales son inicializadas por una variedad de factores que aún no están definidos en su totalidad. En particular, un fenómeno fisiológico de interés es el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal (ACM-F), definido como la influencia de la frecuencia cardiaca materna (FCm) sobre la frecuencia cardiaca fetal (FCf), proceso fisiológico poco explorado en el ámbito clínico.

Una manera de cuantificar el acoplamiento entre señales fisiológicas es por medio del análisis simbólico conjunto (ASC), método que comprende la transformación de las señales en tiempo continuo a un conjunto de símbolos discretizados que permiten obtener información del comportamiento dinámico del sistema. Este método se ha utilizado principalmente para la cuantificación del acoplamiento cardiorrespiratorio en humanos.

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es analizar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto mediante la utilización del algoritmo de análisis de la dinámica simbólica conjunta. La hipótesis que se considera es que al existir un ACM-F, este podría representar un parámetro que podría considerarse como un factor determinante en el inicio fisiológico del trabajo de parto.

Para el desarrollo de esta investigación se estudiaron señales electrofisiológicas extraídas de una base de datos correspondiente a mujeres atendidas en el Centro de Investigación Materno Infantil del grupo de Estudios del Nacimiento (CIMIGEN), señales que fueron extraídas de registros bioeléctricos abdominales en dos periodos, con los cuales se conformaron los dos grupos de estudio, en tercer trimestre de gestación (TT) y el trabajo de parto a término (TP).

Se analizaron longitudinalmente 44 pares de series de tiempo R-R materno-fetales durante el tercer trimestre de gestación (TT=22 pares, 36.5 ± 1.7 semanas de gestación) y posteriormente en el trabajo de parto a término (TP=22 pares, 39.36 ± 1.217 semanas de gestación), correspondientes a 22 participantes embarazadas de bajo riesgo. A los pares de series de tiempo materno-fetales se les aplicó el análisis simbólico conjunto usando el software Matlab (The Mathworks inc.) con el fin de cuantificar el grado de acoplamiento entre la VFCm y VFCf. Para lograr este análisis se calcularon las variables simbólicas de interés, las cuales son: Pa (probabilidad de aparición de cada código), sdv (desviación estándar de cada código), JSD1-JSD64 (Probabilidad de aparición local normalizada para cada código), SumDs (suma de probabilidades de los códigos en la diagonal simétrica), SumDa (Suma de probabilidad de los códigos de la diagonal antisimétrica) y Entropía de Shannon (JSDShannon) para comparar cambios en el ACM-F entre TT y TP.

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) en la JSDShannon entre TT y TP (3.83 ± 0.06 vs. 3.48 ± 0.10 , respectivamente). Un decremento de JSDShannon es indicativo de un acoplamiento mayor entre las series de tiempo R-R maternas y fetales. Así como un aumento en los valores de JSD con probabilidad de aparición mayor al 3% en la etapa de TP con respecto al TT.

Los resultados sugieren que existe mayor ACM-F durante el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo.

En este sentido, los resultados de este estudio podrían trasladarse a parámetros cuantitativos para evaluar el ACM-F, que podría ser utilizado para futuras investigaciones en el área de la ginecología y la bioingeniería médica.

Palabras clave: Variabilidad de la frecuencia cardiaca, acoplamiento cardiaco materno-fetal, embarazo, trabajo de parto, dinámica simbólica conjunta.

Abstract

Pregnancy is defined as the physiological state during which the embryo develops and grows inside the mother's body, begins with fertilization and ends at the moment of delivery, the process when the maternal body through uterine contractions drives the fetus outside the womb, this process is divided into different stages which are initialized by a variety of factors, which are not fully defined. One physiological phenomenon of interest is the maternal-fetal heart rate coupling (ACM-F, due to its acronym in Spanish), which is defined as the influence of the maternal heart rate (FCm, due to its acronym in Spanish) on the fetal heart rate (FCf, due to its acronym in Spanish), a physiological process little explored in the clinical area.

One way to quantify the coupling between physiological signals is through joint symbolic analysis (ASC, due to its acronym in Spanish), a method that comprises the transformation of the signals from a continuous time to a set of discretized symbols that allow obtaining information on the dynamic behavior of the system, this method has been used mainly for the quantification of cardiorespiratory coupling in humans.

Therefore, the objective of this research is to analyze the coupling of the maternal-fetal heart rhythm during the third trimester of pregnancy and labor by using the joint symbolic dynamics analysis algorithm. The hypothesis being considered is that since there is ACM-F, this could represent a parameter that could be considered as a determining factor in the physiological onset of labor.

For this research, the electrophysiological signals used were extracted from a database corresponding to women treated at the Center for Maternal and Child Research of the Birth Studies group (CIMIGEN), those signals were extracted from abdominal bioelectric records in two periods, with which were made up two study groups, the third trimester of gestation (TT) and low-risk labor (TP).

For this study, 44 pairs of maternal-fetal RR time series were longitudinally analyzed during the third trimester of pregnancy (TT = 22 pairs, 36.5 ± 1.7 weeks of gestation) and later in labor at term (TP = 22 pairs, 39.36 ± 1.217 weeks gestation), corresponding to 22 low-risk pregnant participants. Joint symbolic analysis was applied to the maternal-fetal time series pairs using Matlab software (The Mathworks inc.) In order to quantify the degree of coupling between HRVm and HRVf, the JSD variables of interest were calculated, which are: Pa (probability at the appearance of each code), sdv (standard deviation of each code), JSD1-JSD64 (local normalized probability of appearance for each code), SumDs (sum of probabilities of the codes in the symmetric diagonal), SumDa (Sum of the probability of the antisymmetric diagonal codes) and Shannon's Entropy (JSDShannon) to compare changes in the ACM-F between TT and TP.

Significant differences ($p < 0.001$) were found in the JSDShannon between TT and TP (3.83 ± 0.06 vs. 3.48 ± 0.10 , respectively). A decrease in JSDShannon is indicative of a greater coupling between the maternal and fetal R-R time series. As well as an increase in JSD values with a probability of appearance greater than 3% in the TP stage compared to TT.

The results suggest that there is a higher ACM-F during labor compared to the third trimester of pregnancy.

In this sense, the results of this study could be transferred to quantitative parameters to evaluate the ACM-F, which could be used for future research in gynecology and obstetrics and in medical bioengineering.

Keywords: Heart rate variability, Maternal-fetal heart coupling , pregnancy, Labor , Joint symbolic dynamics.

Abreviaturas

ASC: Análisis simbólico conjunto

ACM-F: Acoplamiento cardiaco materno fetal.

ECG: Electrocardiograma

FC: Frecuencia cardiaca

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardiaca

GC: Gasto Cardiaco

FCf: Frecuencia cardiaca fetal

FCm: Frecuencia cardiaca materna

VFCf: Variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal

VFCm: Variabilidad de la frecuencia cardiaca materna

1. Marco teórico

1.1 El embarazo

El embarazo o gestación se define como el período durante el cual un embrión se desarrolla y crece en el interior del cuerpo materno y cuya duración comprende desde la fecundación del óvulo hasta el momento del parto (1).

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el embarazo comienza al terminar la implantación, proceso que inicia cuando se adhiere el blastocito a la pared del útero; unos 5 o 6 días después de la fecundación este atraviesa el endometrio e invade el estroma. El proceso de implantación finaliza cuando el defecto en la superficie del epitelio se cierra y se completa el proceso de nidación, comenzando entonces el embarazo. Esto ocurre entre los días 12 a 16 tras la fecundación (2). Al ser el útero un órgano formado por músculo liso este tiene cierta actividad contráctil mediada por diferentes factores, los cuales difieren durante el embarazo y el parto (3).

1.1.1 Actividad contráctil uterina durante el embarazo

Durante el embarazo el útero tiene cierta actividad contráctil, este proceso cuenta con cuatro fases, tres fases uterinas, en las cuales el producto se encuentra dentro del útero y una extrauterina que comienza después del parto; las tres fases uterinas se clasifican de acuerdo con la actividad contráctil del mismo, la primera fase es llamada quiescencia, la segunda activación, la tercera estimulación, estas etapas son necesarias para el desencadenamiento e inicio del trabajo de parto, la última fase es llamada involución, cuyo inicio se da en el momento inmediato posterior al parto. Se puede observar en la figura 1 la

relación existente entre la actividad contráctil uterina (semana de inicio y tiempo de duración) y fase en un embarazo normal (3).

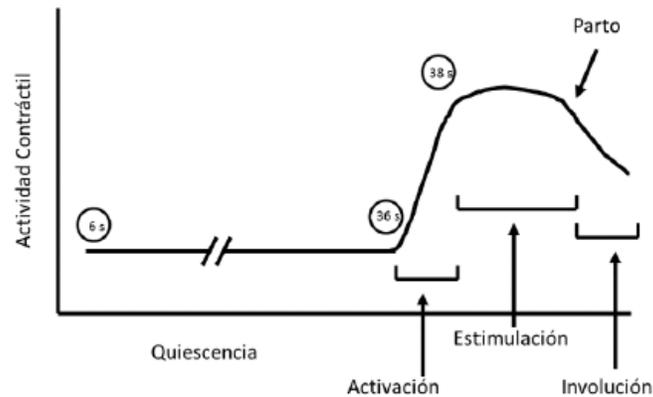


Figura 1: En la gráfica se puede observar las diferentes etapas uterinas en el embarazo, se comienza con la etapa de quiescencia, que va desde la fecundación hasta aproximadamente la semana 36 en un embarazo normal, en el cual el miometrio tiene poca actividad uterina, la segunda etapa es la de activación, que va de la semana 36 a la 38, durante esta etapa el útero presenta contracciones irregulares, la tercera etapa es la estimulación, la cual puede iniciar en cualquier momento después de la semana 38 de gestación, etapa en la que el útero tiene contracciones rítmicas y coordinadas que coincide con el momento del inicio del trabajo de parto y el parto. Finalmente, la actividad contráctil uterina desciende en la etapa de involución. Figura tomada de (4).

Fase 1: quiescencia miometrial, periodo de ausencia de contracciones desde la fecundación hasta la semana 36 del embarazo (embarazo normal). Durante esta fase existe una activa relajación del músculo liso uterino, la cual se da por la reducción en la síntesis de proteínas asociadas a la contracción muscular, durante este proceso disminuye la expresión de receptores de oxitocina y prostaglandinas, que son agentes contráctiles.

Fase 2: activación, esta fase corresponde a un periodo en el que el útero recupera su capacidad contráctil. Se manifiesta entre la semana 36 -38 en un embarazo normal y aumenta la expresión de proteínas asociadas al proceso contráctil, de igual manera aumentan las uniones en hendidura para favorecer a la propagación de las contracciones

uterinas. Durante esta fase el útero presenta contracciones irregulares, esta fase es indispensable para permitir el inicio del trabajo de parto (4).

La fase de estimulación es el proceso mediante el cual el cuerpo materno es capaz de expulsar al feto y la placenta. Esta fase es clínicamente conocida como trabajo de parto (3), proceso que es de importancia para esta investigación.

1.2 El trabajo de parto

El trabajo de parto es un proceso fisiológico, mediado por las contracciones uterinas, que conduce al parto. Comienza con las primeras contracciones uterinas perceptibles y termina con la expulsión de la placenta (2). El proceso del trabajo de parto implica fenómenos mecánicos activos y pasivos, los cuales permitirán la expulsión del feto y la placenta. Para que se desencadene dicho proceso, existen múltiples transformaciones en las funciones cervicouterinas de la madre (3).

El parto se divide en tres etapas, las cuales son conocidas como dilatación, expulsión y alumbramiento, estas a su vez se subdividen en fases (4).

La primera etapa del parto es la dilatación, compuesta por dos fases, la fase de latencia, donde se producen cambios preparatorios del cérvix, así como un aumento progresivo de las contracciones uterinas perceptibles; durante esta fase aparece también el manchado o expulsión del tapón mucoso endocervical, esta fase tiene una duración de 6.4 horas en nulíparas y 4.8 horas en multíparas, con una duración máxima de 20 y 14 horas respectivamente (4). Posteriormente la fase activa comienza con 3cm de dilatación en el cérvix y termina con la “dilatación completa”, con eso termina la primera etapa de las 3 etapas del parto, las cuales fueron descritas por Friedman (3) por medio del partograma,

estudio que muestra la relación existente entre el tiempo y los centímetros de dilatación, como se observa en la figura 2 (4).

A la segunda etapa se le conoce como periodo expulsivo, comprende desde el momento en que existe una dilatación completa, hasta el momento en que se produce la expulsión fetal, esta se subdivide en dos fases: la fase expulsiva pasiva, la cual se desarrolla antes o en ausencia de contracciones involuntarias, y la fase expulsiva activa, la cual comienza cuando el feto es visible o existen contracciones expulsivas involuntarias (4).

Finalmente, la tercera etapa es el alumbramiento y corresponde al periodo desde la salida del feto hasta la expulsión completa de la placenta (2).

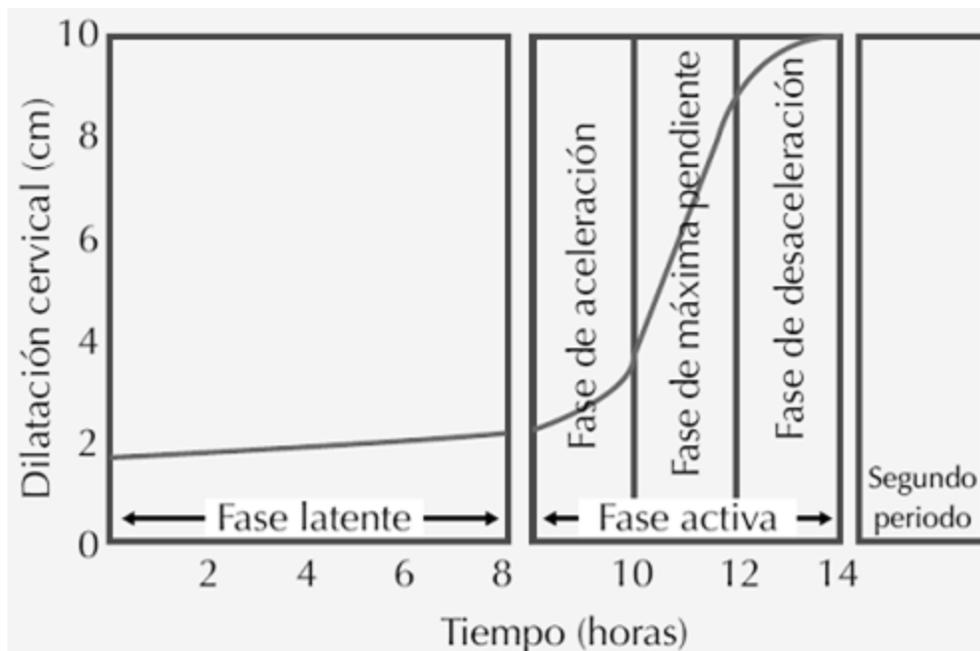


Figura 2: Partograma en el modelo de Friedman, en este se encuentran graficadas las tres etapas del trabajo de parto. Las cuales son la fase latente con una duración aproximada de 8 horas, caracterizada por un aumento progresivo de las contracciones uterinas, la fase activa con una duración aproximada de 6 horas, la cual se encuentra subdividida en tres subfases, fase de aceleración con una duración aproximada de 2 horas, fase de máxima pendiente con una duración

de 2 horas y la fase de desaceleración con una duración de 2 horas, durante estas tres fases existe una dilatación del cérvix para posteriormente entrar al periodo expulsivo del parto. Figura tomada de (4).

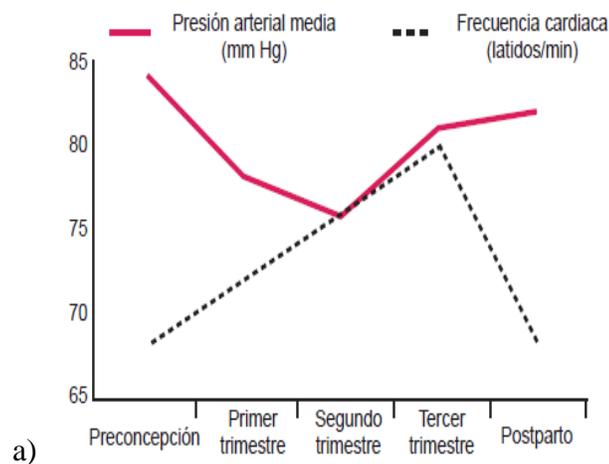
1.3 Modificaciones del aparato cardiocirculatorio materno durante el embarazo y el trabajo de parto

El mantener al feto dentro del útero y la creación de un ambiente favorable para su desarrollo requieren una serie de cambios adaptativos por parte de la fisiología materna, estos cambios fisiológicos son dados por eventos mecánicos y hormonales. Durante el embarazo aumenta el volumen circulante, la frecuencia cardiaca (FC) y el volumen de eyección sistólico y como consecuencia aumenta el gasto cardiaco (GC) (4). Por ejemplo:

- El GC de la madre se incrementa en un 50% en comparación con una mujer no gestante; esta modificación en el GC se atribuye a la elevación de la FC, que es entre el 15% y 25% mayor que en una mujer no gestante (5).
- Se incrementa el volumen de eyección por latido de un 25% a 30% al final del embarazo (5).
- El volumen sanguíneo en el embarazo aumenta en un 35% (6).
- El flujo uterino aumenta 10 veces con respecto a la mujer no gestante (6).
- La resistencia vascular uterina se reduce, generando un sistema de baja presión y al existir un agrandamiento del útero, se produce una compresión aorta-cava en la madre, la cual disminuye la perfusión uterina, lo que genera una respuesta compensatoria por parte de la madre por medio de una taquicardia y vasoconstricción en las extremidades para evitar el sufrimiento fetal (6).

Estudios del trabajo de parto normal reportan que durante este proceso existe un aumento en el GC del 12% en los periodos de tiempo entre una contracción y otra, esto con respecto a los periodos sin contracciones durante el resto del embarazo. El GC aumenta progresivamente conforme las contracciones se hacen más fuertes y rítmicas. Incluso, se reporta que el GC aumenta en promedio un 34% durante la etapa de alumbramiento (7). El cambio más importante en el GC asociado al embarazo ocurre justo después del parto, con un aumento entre el 60% y el 80 % respecto a los valores del parto, esto está relacionado con diversos factores como lo son: la FC, el dolor asociado a las contracciones uterinas, el exceso de catecolaminas en la circulación y la autotransfusión de 300-500 ml de sangre del útero hacia el sistema cardiovascular materno justo después de cada contracción (8).

Como se puede observar en la figura 3a, conforme progresa el embarazo, la FC aumenta de forma lineal y regresa a la normalidad durante el postparto, de igual manera se manifiesta un aumento en la presión arterial a partir de la mitad del segundo trimestre del embarazo. Adicionalmente, el GC sufre un aumento desde el primer trimestre y alcanza un punto máximo durante el segundo trimestre, a partir del cual comienza a disminuir. En la figura 3b se observa que a medida que la resistencia vascular disminuye, aumenta el GC, por lo cual estas dos modificaciones fisiológicas son dependientes (9).



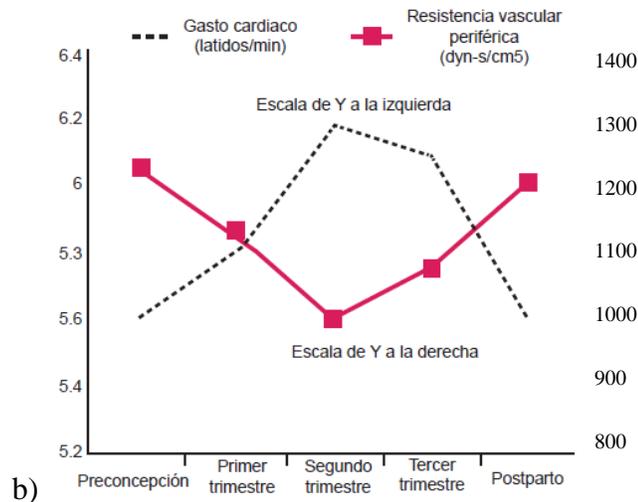


Figura 3: a) Relación entre la presión arterial media y la frecuencia cardíaca durante cada trimestre del embarazo y postparto. b) Relación entre el gasto cardíaco materno y la resistencia vascular periférica en cada trimestre del embarazo y postparto. Figura tomada de (9).

Al ser el embarazo el periodo en el que el embrión se desarrolla, este tiene modificaciones generales a lo largo del mismo, las de interés para la investigación son aquellas modificaciones en el aparato cardiocirculatorio las cuales se enuncian más adelante.

1.4 Modificaciones del aparato cardiocirculatorio fetal durante el embarazo y el trabajo de parto

El sistema cardiovascular es el primer sistema en funcionar en el embrión. El corazón y el sistema vascular primitivo aparecen tres semanas después de la fecundación; el desarrollo cardiovascular tiene lugar ya que es necesario un método eficiente de obtención de oxígeno y nutrientes de la sangre materna, así como la eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho (10).

El desarrollo cardiovascular se divide principalmente en 3 etapas uterinas y una postparto, las cuales son:

- Etapa pre-cardiogénica: durante esta etapa se forman las áreas cardíacas que se fusionan y constituyen la herradura cardiogénica, en estas áreas cardíacas se inicia la regulación molecular para la diferenciación de los cardiomiocitos (10).
- Desarrollo del corazón embrionario: comienza su formación en la cuarta semana de gestación, en la que se fusionan los primordios mioendocárdicos y se constituye el tubo cardíaco primitivo; este se flexiona para ir situando las cavidades primitivas del corazón en su posición definitiva. En el interior de estas cavidades se desarrollan los primordios de los tabiques que separan las cavidades cardíacas definidas (10).
- Circulación feto-placentaria: esta es la circulación que tiene el feto durante toda su vida prenatal, comienza en la placenta donde se oxigena la sangre fetal y pasa al feto a través de la vena umbilical, ya en el feto se mezcla en tres puntos, existe una mezcla de conductos arteriovenosos fetales, ya que la oxigenación no se puede realizar de forma pulmonar (10).

Al momento del nacimiento se interrumpe de forma brusca la circulación de la placenta y los pulmones comienzan a funcionar, este es un factor determinante para el cierre de los tres puntos de cortocircuito de la circulación fetal. Al desconectar al feto de la circulación placentaria, la sangre deja de fluir por la vena umbilical y el conducto venoso, con lo que estos se contraen y comienzan a cerrarse. Al pasar la sangre por los pulmones del neonato, aumenta el flujo pulmonar que regresa al atrio izquierdo provocando el cierre fisiológico de la fosa oval; una vez lograda una mejor oxigenación de la sangre se cierra el conducto arterioso (11). En la Tabla I se observan los cambios que ocurren en el sistema cardiovascular del feto, se enlista el cambio que se genera y su factor desencadenante específico dentro del trabajo de parto y postparto.

Al ser el sistema cardiocirculatorio el primero en desarrollarse, este deja de tener cambios anatómicos entre la 5ta y 6ta semana de gestación, por lo cual no existen cambios específicos durante el tercer trimestre de gestación (10).

Tabla I: Cambios cardiovasculares desencadenados por el trabajo de parto (12).

Cambio	Factor que lo desencadena
Cierre de las arterias umbilicales	Contracción de la musculatura lisa de las paredes, a causa de estímulos térmicos y mecánicos por un cambio en la presión de oxígeno.
Vena umbilical y el conducto venoso se cierran	A causa del cierre de las arterias umbilicales
Cierre del conducto arterial	A causa de la contracción de su pared muscular casi de inmediato después del nacimiento. Este cierre está controlado por bradicinina (sustancia liberada por los pulmones en la insuflación inicial).
Cierre del agujero oval	Debido al aumento de la presión en la aurícula izquierda, combinado con la disminución de la presión en el lado derecho

Además de las modificaciones circulatorias, a lo largo del embarazo y durante el trabajo de parto existen también cambios en el sistema de conducción cardíaco fetal. La frecuencia cardíaca fetal (FCf) basal se encuentra entre los 120 y 160 latidos por minuto, y durante el trabajo de parto se encuentra entre los 110 y 150 latidos por minuto (13). M. Y. Divon et al. (14), estudiaron la variabilidad de la FCf durante el trabajo de parto en dos periodos, durante las contracciones y el periodo entre ellas, sus resultados demuestran que la FCf tiende a una desaceleración al momento de la contracción, sin que este valor sea significativo, ya que la FCf basal en el periodo sin contracción fue de 138.3 ± 9 latidos por minuto y al momento de la contracción de 137.5 ± 10.9 latidos por minuto (14). Normalmente las desaceleraciones de la FCf se presentan asociadas a dos factores: contracciones uterinas maternas y movimientos fetales, estas desaceleraciones son consideradas un buen

pronóstico clínico, ya que se puede observar la capacidad fetal de adaptarse a un mayor consumo de oxígeno a causa del estrés (13). C. I. Montavo et al., estudiaron la variabilidad de la FCf a través del análisis simbólico, durante el tercer trimestre y el trabajo de parto de bajo riesgo, sus resultados indican que no se encontraron cambios en la Variabilidad de la FCf pero sí en otros marcadores autonómicos, como lo es un proceso inflamatorio sistémico en el feto, una disminución de la modulación vagal fetal, entre otros(15).

1.5 Electrofisiología del corazón

El ciclo cardiaco se divide en 5 fases principales:

Fase 0 o de despolarización rápida, en esta fase existe una entrada de sodio a la membrana celular a través de los canales iónicos dependientes de voltaje, lo que permite la entrada de sodio a la célula y la despolariza rápidamente (16).

Fase 1 o de pequeña repolarización, en esta fase se cierran los canales de sodio y la célula comienza a repolarizarse a medida que sale el potasio a través de los canales específicos de potasio (16).

Fase 2 o de meseta, esta fase es la responsable de la duración de la contracción cardiaca, se debe al aumento de la permeabilidad al calcio y una disminución de la permeabilidad al potasio. La combinación de la entrada de calcio y la disminución de la salida del potasio hacen que el potencial de acción de membrana se mantenga en una meseta (16).

Fase 3 o de repolarización rápida, en esta fase se abren los canales de potasio, por lo que este se vuelve más abundante dentro de la célula, regresándola a su carga negativa (16).

Fase 4 o exacerbación de la Bomba Sodio y Potasio, este proceso saca de la célula 3 iones sodios e ingresa 2 iones potasios, permitiendo así que la célula regrese a sus condiciones iniciales dejando así a la célula en reposo y con la capacidad de responder al siguiente impulso (16).

Se le conoce como ciclo cardiaco a los eventos que suceden en el corazón entre un latido y otro; el electrocardiograma (ECG) es el registro de estos eventos eléctricos. A continuación, se describe de manera breve cada una de las secciones de la onda de ECG y su origen basado en la actividad eléctrica del corazón.

1.5.1 Electrocardiograma (ECG)

El ECG es una representación tiempo-amplitud (Volts) de los eventos eléctricos producidos durante un ciclo cardiaco. En este registro; en pacientes sanos, son identificables tres formas de onda: la onda P, complejo QRS y la onda T, cada una relacionada con una contracción en diferentes secciones del miocardio (17).

El potencial eléctrico del corazón comienza con un potencial de acción en el nodo sinoauricular (NSA), el cual es un conjunto de células rítmicas que regulan la conducción eléctrica del corazón. La onda P del ECG está asociada al inicio de la excitación de las células del NSA, el inicio de la despolarización auricular, la llegada del impulso al nodo auriculoventricular (NAV) y la completa despolarización de las aurículas. El segmento entre la onda P y el inicio del complejo QRS es el tiempo que se tarda en llegar el impulso al haz de His y las fibras de Purkinje. El complejo QRS representa la despolarización ventricular y

la repolarización auricular. Finalmente, la onda T, representa la repolarización ventricular (16).

En resumen, el ECG que se utiliza en el estudio clínico de la cardiología es una representación gráfica de los potenciales de acción de cada sección del corazón cómo es posible apreciar en la figura 4 (17).

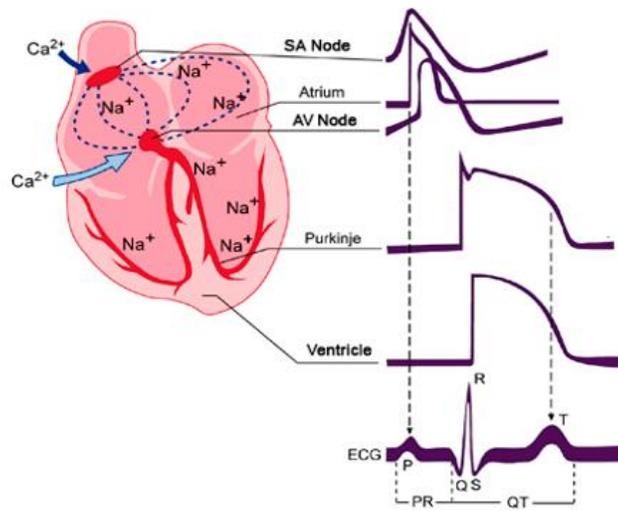


Figura 4: Potenciales de acción que genera cada sección del registro electrocardiográfico. Figura tomada y modificada de (18).

Las modificaciones existentes en el registro de ECG son de interés en el área clínica, uno de los parámetros de mayor utilidad es la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la cual puede ser extraída a través del análisis del ECG.

1.6 Variabilidad de la frecuencia cardíaca o fluctuaciones de intervalos

RR

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una herramienta relevante en aplicaciones clínicas y en el estudio fisiológico del corazón; la cuantificación, caracterización

e interpretación de esta como un método de diagnóstico ha demostrado ser útil en muchas aplicaciones clínicas (18). Como lo es el análisis de la VFCf ante estímulos externos (13), el efecto que tienen las contracciones durante el parto en la FCm y FCf (14), y el estudio del desarrollo cardiaco fetal analizando esta VFC (15).

El intervalo RR es el tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas en el electrocardiograma (19). Los intervalos RR se obtienen como la diferencia entre el tiempo de ocurrencia de dos picos R sucesivos. Estudios sugieren que la VFC es el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema cardiovascular (20).

En las siguientes subsecciones se abordarán las variaciones naturales que ocurren en la FC durante el embarazo y el trabajo de parto en el cuerpo de la mujer.

1.6.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca materno/fetal

Dado los cambios fisiológicos existentes en el sistema cardiovascular en el embarazo, se observa un incremento de la FC en reposo de alrededor de 10 latidos por minuto en comparación con mujeres no embarazadas (21). Específicamente, se considera que el aumento de la FC de una mujer embarazada con respecto a una no embarazada se encuentra entre el 10 y el 25% (5).

Reyes-Lagos et al. sugieren que existen modificaciones en la actividad cardiaca materna al momento del trabajo de parto en relación con el tercer trimestre de embarazo, así como durante la presencia y ausencia de contracciones. Se pudo observar un aumento de la FC en presencia de contracciones uterinas; en dicha investigación se propone que, durante el trabajo de parto existe un aumento en las fluctuaciones cardiacas normalmente reguladas por el nervio vago, lo cual refleja una activación de la vía colinérgica que se origina debido

al uso de oxitocina intraparto o a la respuesta antiinflamatoria generada por el cuerpo materno; los investigadores consideran que estos cambios dinámicos en las fluctuaciones cardíacas durante el parto podrían ser un indicador fisiológico en el inicio del trabajo de parto (22).

Actualmente la FCf se obtiene por medio de cardiotocografía, la cual valora los cambios de la FCf espontáneamente o frente a estímulos (23). La FCf varía entre 110 y 160 latidos por minuto y puede modificarse como respuesta del feto ante las condiciones intrauterinas. Las modificaciones en la FCf pueden evaluar la presencia de hipoxia fetal o alguna otra patología en el feto; el análisis de la VFC es una herramienta fundamental para el análisis de la condición fetal antes y durante el trabajo de parto, de manera no invasiva (24).

La variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (VFCf) y sus alteraciones son cada vez de mayor conocimiento y uso. Para el estudio de la VFCf es necesario observar dos elementos: la amplitud de las oscilaciones (variabilidad a corto plazo), , y la frecuencia de las oscilaciones (variabilidad a largo plazo). El primero indica las diferencias latido a latido del corazón fetal y su valor normal es de 5-25 latidos mientras que el segundo elemento cuenta las veces que la frecuencia cardíaca fetal cruza la línea imaginaria trazada por el centro de las oscilaciones durante un minuto. En particular, existen ascensos transitorios de la FCf, los cuales están relacionados con los movimiento fetales, exploración vaginal, contracción uterina o palpación abdominal; evalúan la capacidad fetal para adaptarse a un mayor consumo de oxígeno (13).

Ya que se conocen estas variaciones en la FCm y la FCf, y que estas modificaciones se dan durante el embarazo y el trabajo de parto es de importancia conocer qué relación existe entre la FCm y la FCf.

1.7 Acoplamiento entre señales fisiológicas

El acoplamiento de señales puede ser entendido como sistemas de lazo cerrado con prealimentación y realimentación (25). Actualmente se estudian en su mayoría análisis de acoplamiento bivariante, el cual sólo describe dependencias lineales entre las señales. El análisis de acoplamiento bivariante de señales es de muy poca utilidad para analizar el acoplamiento entre señales fisiológicas ya que estas cuentan con relaciones lineales y no lineales a causa de los sistemas de control, el comportamiento transitorio y la complejidad de las señales.

Para el análisis del acoplamiento entre señales fisiológicas es deseable aplicar un método que permita identificar y cuantificar las relaciones no lineales entre las señales fisiológicas de interés, las técnicas de análisis de acoplamiento de señales fisiológicas más prometedoras actualmente son: predicciones no lineales (25), entropía (26), acoplamiento de fase (27) y las basadas en procesos de simbolización (28).

En este trabajo se evaluará el acoplamiento que existe entre la frecuencia cardiaca materna y fetal, por medio de una técnica basada en procesos de simbolización, que es el análisis simbólico conjunto (ASC). Este método ha sido utilizado con anterioridad para evaluar el acoplamiento existente entre señales cardiorrespiratorias de grupos en pacientes con esquizofrenia medicados y pacientes con la misma enfermedad sin tomar medicamentos, la cual reveló acoplamientos cardiovasculares a corto plazo y patrones regulatorios autónomos de la fisiología cardiovascular debido a la presencia de antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia (25).

Los estudios consideran que la evaluación del acoplamiento cardiorrespiratorio es de importancia clínica ya que está ligado al buen funcionamiento del sistema cardiovascular. En este sentido, las investigaciones han demostrado que el ASC es un método robusto para

la obtención del acoplamiento entre dos señales fisiológicas (28,30). Una de las ventajas de este método es que funciona mejor que la mayoría de los análisis en frecuencia y análisis lineales puesto que muestra un menor grado de dispersión en los resultados, lo que permite analizar en mayor profundidad las señales con una mayor complejidad dinámica y describe también las interacciones entre las subpartes de estas señales (15,25,28).

1.8 Análisis de dinámica simbólica conjunta (ASC)

El análisis de la dinámica simbólica conjunta (ASC) es una herramienta que permite analizar la dinámica general de los sistemas mediante una discretización del espacio. Se utiliza para explorar la complejidad que existe en el comportamiento de los sistemas dinámicos y describe las interacciones entre las subpartes de estos. El ASC al ser aplicado crea un alfabeto o grupo de estados a los que llega el sistema durante su funcionamiento, lo que permite especificar secuencias entre varios estados, los cuales están asociados a condiciones particulares del sistema (28). EL ASC tiene aplicación para una gran variedad de sistemas continuos como lo son los difeomorfismos hiperbólicos y dinámicas complejas como las señales fisiológicas.

El ASC aplicado a las señales fisiológicas permite medir las interacciones entre dos series de símbolos y proporciona una descripción simplificada de la dinámica de un sistema compuesto por diferentes señales (29). El principal interés en el método de ASC se origina gracias a la existencia de diferentes estudios que han revelado que el grado de acoplamiento cardiovascular encontrado por este método es significativo en participantes sanos a causa de las interacciones en lazo cerrado entre la presión arterial sistólica y el ciclo cardiaco (25,28,30).

El ASC al ser un método no lineal, es mucho más robusto que los métodos lineales, principalmente en aquellos basados en coeficiente de correlación cuadrática; el ASC tiene la habilidad de medir el acoplamiento en distintas escalas temporales. Otro de los métodos con el cual se han comparado los resultados obtenidos en el ASC, es el método en dominio de la frecuencia conocido como “función de coherencia cuadrada”. A pesar de que la función de coherencia cuadrada obtuvo un resultado cercano a las tendencias reales, comparando los resultados del ASC y la función de coherencia cuadrada se demostró que el ASC obtiene una menor dispersión en los resultados, lo que proporciona un mejor rendimiento, ya que el ASC permite analizar dinámicas no lineales en el dominio del tiempo (28).

2. Antecedentes

Actualmente existen diversas investigaciones sobre los factores determinantes en el trabajo de parto. Pinto et al., mencionan que hasta 1965 los únicos factores determinantes para el trabajo de parto conocidos y con hechos comprobados eran la acción de la oxitocina y la disminución de la acción de bloqueo de la progesterona (31). En el 2014, Parkington et. al., discuten el poco entendimiento que se tiene sobre los procesos desencadenantes del parto. Incluso señalan la influencia del canal HERG (nombre procedente de las siglas correspondientes a su denominación en inglés *human ether-a-go-go-related gene*), en la contractilidad uterina (32). En trabajos más recientes, en el 2015 Gao et. al, descubrieron que la secreción de un surfactante fetal en conjunto con una serie de factores genera una señal para el inicio del parto, los factores estudiados por ellos fueron la contribución de los coactivadores 1 y 2 de recepción de esteroides (33). Como se puede notar de las investigaciones citadas, no se conoce de forma completamente real el determinismo del inicio del trabajo de parto.

El monitoreo de la FC materna y fetal durante el embarazo y al momento del parto es un tema de investigación que no ha sido tratado a fondo, Karnie et al., describen los métodos existentes para el monitoreo de la FCf al momento del parto, dicho autor explica cómo la señal cardíaca fetal es obtenida a través de un registro abdominal en la madre al momento del trabajo de parto (34). En la investigación se hace del conocimiento que anteriormente existía una confusión entre la FCm y FCf, por lo cual desarrollaron el método de monitoreo por medio de electrocardiografía abdominal materno-fetal (abfECG, abdominal fetal ECG por sus siglas en inglés), el cual permitió aislar el ECG materno del ECG fetal a través del conocimiento del comportamiento cardíaco materno durante el parto (34).

Dentro de los trabajos encontrados y consultados sobre el trabajo de parto, en marzo de 2018, Escalante-Gaytán et al. sugirieron que otro tipo de señales fisiológicas, como el electromiograma uterino o electrohisterograma (EHG), podían ser consideradas como una medida prometedora para la detección del inicio del trabajo de parto. En su investigación se encontró que durante el parto de mujeres sanas existe una mayor irregularidad de la actividad eléctrica uterina en mujeres con mayor índice de masa corporal (IMC), peso y circunferencia de la cadera (35).

En la literatura no se han encontrado investigaciones que evalúen el acoplamiento existente entre el ritmo cardiaco materno-fetal a través del ASC en el tercer trimestre de embarazo y durante el trabajo de parto. Sin embargo, en el 2014 se publicó una investigación en la cual se analiza el ACM-F por medio de dinámica simbólica conjunta de alta resolución durante el embarazo. En esta investigación Khandoker et al., concluyeron que existe una influencia materna sobre el ritmo cardiaco fetal, además se hace mención de que este acoplamiento podría ser un indicador del nivel de madurez del sistema nervioso autónomo, ya que los cambios en la frecuencia cardiaca fetal por estímulos externos se dan de manera más rápida al final del tercer trimestre que al inicio de la gestación (36).

A lo largo de la revisión bibliográfica realizada, se observa que todos los análisis ejecutados a la VFC materno-fetal se realizaron únicamente durante embarazo, existen varias investigaciones en las cuales se sugiere la existencia del acoplamiento de la VFC conforme avanza la gestación, pero no existe un análisis del acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal en la fase de trabajo de parto activo.

3. Estado del arte

El algoritmo de ASC se ha utilizado para evaluar el acoplamiento que existe entre la señal electrocardiográfica y la señal respiratoria en un mismo individuo, utilizando este algoritmo se ha podido determinar qué tan dependiente es la variabilidad de la frecuencia cardiaca de la frecuencia respiratoria y viceversa (28,30). Al implementar este algoritmo para el análisis de la VFC materna y fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto se permitirá cuantificar la dirección y magnitud del ACM-F. Los trabajos que han ya evaluado dicho acoplamiento durante el embarazo serán enunciados en la siguiente tabla.

Tabla II: Estado del arte del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca materno-fetal

Referencia	Objetivos	Método de análisis	Resultados	Posibles aplicaciones
<i>Maternal-fetal heartbeat phase synchronization</i> <i>Plamen Ch.</i> <i>Ivanov et al.2009</i>	Identificar el acoplamiento cardiaco materno fetal por medio del fenómeno no lineal llamado sincronización de fase.	Método analítico en dominio del tiempo.	Se encontró una sincronización de fase entre sistemas cardiacos de diferentes individuos, madre y feto.	Un gran paso hacia el entendimiento de la complejidad de las interacciones materno-fetales en la integración de sus sistemas
<i>Investigating Maternal-Fetal Heart Rate Coupling by High Resolution Joint Symbolic Dynamics</i> <i>Ahsan H</i> <i>Khandoker et al.</i> <i>2014</i>	Medir a corto plazo el acoplamiento cardiaco materno fetal en todas las etapas de la gestación.	Dinámica simbólica conjunta de alta resolución	Podría ser un indicador de una adaptación y madurez del sistema nervioso autónomo del feto. El efecto que ejerce la variabilidad de la frecuencia cardiaca materna sobre el feto va aumentando conforme avanza el embarazo.	La medición del grado de acoplamiento podría ser un dato clínico sobre el desarrollo fetal (correcto) y el diagnostico de anomalías cardiacas fetales

Quantifying the Interactions between Maternal and Fetal Heart Rates by Transfer Entropy
 Faezeh Marzbanrad et al. 2015

<p>Entropía de transferencia (TE) es usada para cuantificar las interacciones directas entre la frecuencia cardiaca maternal y fetal en las etapas de la gestación.</p>	<p>Entropía de transferencia</p>	<p>Se encontró una evidencia significativa de transferencia de información por parte de ambas partes. El acoplamiento entre madre y feto se fortalece con el avance de la gestación; el grado de transferencia de entropía de la madre al feto aumenta después de la semana 26, de acuerdo con el proceso de maduración fetal.</p>	<p>La evaluación de la fuerza de este acoplamiento y la latencia durante la gestación puede proporcionar marcadores clínicos de desarrollo fetal sano y patológico</p>
---	----------------------------------	--	--

Quantification of maternal-fetal cardiac couplings in normal and abnormal pregnancies applying high resolution joint symbolic dynamics
 Ahsan H. Khandoker et al. 2019

<p>Cuantificar el acoplamiento cardiaco materno-fetal en embarazos normales y anormales, para demostrar que las diferencias entre acoplamientos podrían ayudar al diagnóstico de anomalías cardiacas fetales.</p>	<p>Análisis de la dinámica simbólica de alta resolución.</p>	<p>Se encontró que en algunos tipos de anomalías especialmente en la conducción muestran un aumento o un decaimiento en el acoplamiento cardiaco materno-fetal a lo largo del embarazo, lo cual no se presenta en un embarazo normal. Sin importar que anomalía sea, los embarazos con anomalías cardiacas demostraron tener una mayor probabilidad de ocurrencia en desaceleraciones de la frecuencia cardiaca materno-fetal.</p>	<p>Se pretende que con este método sea capaz de analizarse si se tiene o el feto presenta alguna anomalía cardiovascular. También se pretende aclarar el significado fisiológico de este acoplamiento y saber si este es benéfico o perjudicial para el feto.</p>
---	--	--	---

La investigación realizada en la literatura existente llevó a concluir que el análisis del ACM-F es un tema de interés para diversos investigadores, el cual ha sido evaluado a través de diferentes métodos robustos como lo son: la entropía de transferencia, el análisis simbólico conjunto de alta resolución y el análisis normalizado de corto plazo de coherencia parcial. Dichas investigaciones están centradas principalmente en el ACM-F durante el embarazo, lo cual indica que este análisis no se ha realizado en el trabajo de parto de bajo riesgo, añadiendo con el presente trabajo un factor de originalidad en esta área de investigación. Se seleccionó el análisis simbólico conjunto como una herramienta sencilla, fácil de implementar, pero al mismo tiempo validada para realizar una evaluación preliminar del acoplamiento fisiológico entre la frecuencia cardiaca materna y fetal durante el trabajo de parto activo de bajo riesgo.

El estado del arte permitió evaluar el punto donde se encuentran las investigaciones de otros autores respecto al tema, para poder así establecer una investigación de relevancia científica y aporte en el área de la ginecobstetricia y la bioingeniería médica.

4. Planteamiento del problema

El trabajo de parto es un fenómeno fisiológico complejo que, a pesar de ser natural en el cuerpo de las mujeres, no se ha esclarecido el factor que lo desencadena. La literatura indica que actualmente las investigaciones clínicas no han podido aclarar el factor o factores que ponen en acción el sistema contráctil uterino (37). Si es la madre, el feto o bien una serie de modificaciones neuroinmunoendocrinológicas (38).

Actualmente no se conocen los factores de inicio del trabajo de parto, se sabe que estos factores afectan tanto a partos pretérmino como a partos a término (3). Existen infinidad de aproximaciones entre las cuales se pueden nombrar: acción de la oxitocina, disminución de la acción bloqueadora de la progesterona y modificación de la relación estrógeno-progesterona. Sin embargo, en la práctica clínica, se establece que el inicio del trabajo de parto comienza cuando el cuello uterino comienza a dilatarse, lo cual es una medida subjetiva, ya que el trabajo de parto pudo haber comenzado tiempo antes. Se sabe también que estos factores “determinísticos” en el trabajo de parto se pueden ver modificados por factores tanto externos como de la madre, ya que este se puede ver retrasado o interrumpido por cuestiones maternas psicológicas y fisiológicas (3,39). Estos retrasos o interrupciones además de otros factores asociados a la madre pueden ocasionar sufrimiento fetal, el cual puede generar problemas en el neurodesarrollo a largo plazo en el neonato (39).

Actualmente en el área clínica los médicos evalúan el desencadenamiento del trabajo de parto a través de palpaciones abdominales y revisiones cervicales que son subjetivas. Adicionalmente durante la monitorización clínica del trabajo de parto no se registra la

frecuencia cardiaca materna, la cual también podría aportar información sobre el estado de salud del binomio materno-fetal.

Una manera en la cual se pueden explorar los mecanismos fisiológicos subyacentes que experimenta la mujer y el feto durante el trabajo de parto es a través de la cuantificación del acoplamiento entre las señales cardiacas maternas y fetales. La cuantificación del acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal podría funcionar como un indicador para el apoyo al diagnóstico del trabajo de parto. Esto es de relevancia en la bioingeniería médica y el área de obstetricia, ya que, en algunas ocasiones, el trabajo de parto se desencadena de forma prematura.

Se sabe que la relación que existe entre el feto y la madre, desde la implantación hasta el momento del parto tiene muchas variables a analizar y no es claro el acoplamiento que puede existir entre los sistemas cardiovasculares de ambos individuos. Al analizar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal a través de la dinámica simbólica conjunta, se podría obtener una variable que, a la larga, formaría parte de futuras investigaciones y eventualmente generaría información de suma importancia para el área clínica. Por lo que la pregunta de investigación que le compete a este trabajo será: ¿Podrá el algoritmo de ASC cuantificar el grado de acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto?

5. Justificación

En el mundo nacen aproximadamente 15.1 millones de niños prematuros al año, en estos neonatos es mucho mayor la incidencia de enfermedades y discapacidades en el largo plazo (40). La tasa global de nacimientos prematuros es de más de 1 en cada 10 o 15.1 millones de prematuros al año, esto de acuerdo con el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF); se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros en el mundo (antes de las 37 semanas de gestación), el parto prematuro puede significar problemas que duren hasta la vida adulta, algunas de estas complicaciones en los partos prematuros incluyen: parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, problemas de comportamiento, enfermedad pulmonar crónica, sordera y ceguera. Además de una tasa de mortalidad del 4.22% en la última década del siglo 20 (41).

Al no conocerse los factores desencadenantes del trabajo de parto, con esta investigación se pretende observar si el acoplamiento entre la frecuencia cardíaca materno-fetal representa un factor determinante para el inicio del parto y si esta variable pudiese ser utilizada para el análisis clínico dentro del área ginecología para la prevención y disminución de la tasa de partos pretérmino y de igual manera evitar el sufrimiento que pudiese generarse en el feto por un trabajo de parto prolongado.

La originalidad de este trabajo recae en que el ACM-F es una variable que ha sido analizada y ha generado un grado de interés al ser investigado a lo largo del embarazo a través de diversos tipos de análisis como el ASC y ASC de alta resolución, pero en la actualidad existe muy poca información sobre el ACM-F en el trabajo de parto activo de

bajo riesgo en mujeres hispanas, y no se ha encontrado información del análisis de esta etapa a través del ASC.

Es importante la realización de este trabajo porque el ASC nos permitirá conocer si el ACM-F es un mecanismo fisiológico presente durante el TP, además de que el conocimiento del ACM-F como un parámetro clínico de la gineco-obstetricia podría en un futuro apoyar a la monitorización integral del binomio materno-fetal durante el trabajo de parto.

Este trabajo impactará de manera positiva a las mujeres embarazadas porque al tener un parámetro clínico que nos permita evaluar el bienestar y desarrollo integral materno- fetal a lo largo el embarazo se podría ayudar a prevenir los partos pretérmino y así reducir la tasa de mortalidad y discapacidad (41).

Una de las áreas en donde la bioingeniería médica tiene una aplicación directa es el área de procesamiento de señales, específicamente. A través del apoyo de la tecnología médica se busca tener nuevos biomarcadores de bienestar materno-fetal. Se espera que en un futuro se construyan monitores materno-fetales que auxilien en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades en el binomio materno-fetal (40).

6. Objetivos

6.1 Objetivo General:

Analizar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto a través de la dinámica simbólica conjunta con el propósito de explorar las interacciones fisiológicas entre ambas condiciones.

6.2 Objetivos específicos:

- Implementar el algoritmo de análisis simbólico conjunto para señales fisiológicas cardiacas materno-fetales.
- Cuantificar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal a través de diversos parámetros derivados la dinámica simbólica conjunta, como entropía de Shannon, probabilidad de ocurrencia de cada código, desviación estándar de la distribución de códigos, probabilidad de ocurrencia normalizada de cada código, suma de probabilidades de la diagonal simétrica y la antisimétrica.
- Comparar los diversos parámetros para evaluar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto.

7. Hipótesis

Dado que el algoritmo de dinámica simbólica conjunta ha demostrado su utilidad para cuantificar acoplamiento de señales fisiológicas en otros contextos y que el ritmo cardiaco fetal parece ser influenciado por el ritmo cardiaco materno, entonces será posible cuantificar el acoplamiento del ritmo cardiaco materno-fetal por medio de este análisis durante el tercer trimestre de embarazo y trabajo de parto.

8. Metodología

Para el desarrollo de este proyecto se plantearon 5 etapas, en la primera se seleccionaron los registros bioeléctricos que cumplieran con los criterios de inclusión. La segunda etapa correspondió al planteamiento del método de análisis para nuestras señales, la tercera fue la implementación del algoritmo, la cuarta consistió en el análisis de resultados y las conclusiones, en la quinta se presentaron los resultados y se comprobó la hipótesis.

Para el desarrollo de este proyecto se utilizó el siguiente diagrama de la figura 5:

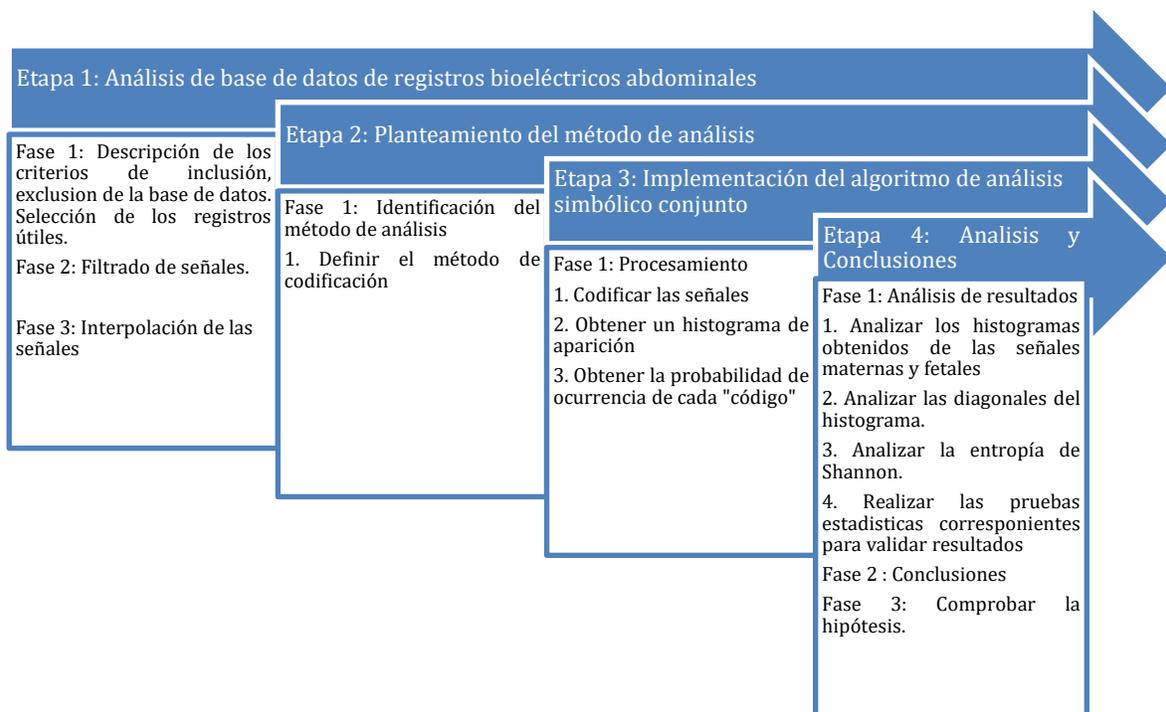


Figura 5: Diagrama de flujo del desarrollo de la presente investigación

8.1 Etapa 1. Análisis de base de datos de registros bioeléctricos abdominales

Para el desarrollo de esta investigación, se utilizó una base de datos adquirida previamente en otros estudios (15) a través de la siguiente metodología:

a) Adquisición de las señales

La adquisición de las señales se realizó a través del hardware MONICA AN24 y software MONICA DK (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido) siguiendo las instrucciones de uso establecidas en el manual de usuario (42).

Para la obtención de las señales fue necesario asegurarse que el software estuviera instalado correctamente y que los electrodos se colocaran de manera correcta según las instrucciones de colocación enlistada a continuación.

- 1) Hay que asegurar que la piel del vientre de la participante estuviera seca y limpia.
- 2) Mantener a la participante en posición *semi-fowler* para realizar la colocación de los electrodos.
- 3) Realizar el proceso de exfoliación capilar en cada uno de los puntos de colocación de los electrodos. Siguiendo la técnica de exfoliación de cruz, donde es necesario raspar tres veces de derecha a izquierda y tres más en sentido vertical comenzando en la parte superior. El punto central de la cruz es el sitio de colocación del electrodo. Se colocaron 5 electrodos en el vientre materno, los cuales se ubicaron en los siguientes puntos como de muestra en la figura 6.

1. Electrodo 1: en la línea media, con la orilla del electrodo justo encima de la cicatriz umbilical.
2. Electrodo 2: De modo que el borde del electrodo este del lado izquierdo del vientre a 5 cm de separación de la cicatriz umbilical.
3. Electrodo 3: en la línea media, justo por encima de la línea del vello púbico, aproximadamente 6 cm encima de la sínfisis del pubis.
4. Electrodo 4: De modo que el borde del electrodo este de lado derecho del vientre a 10 cm de la cicatriz umbilical.
5. Electrodo 5: Cerca del electrodo 4, de modo que los puntos de sujeción metálicos donde se conectarán los canales estén cerca.

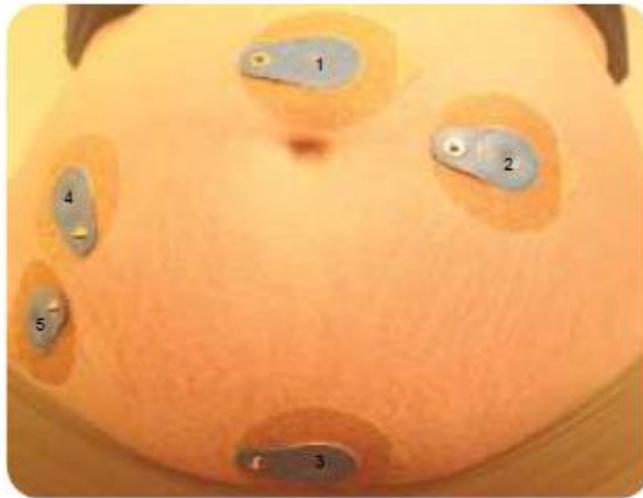


Figura 6: Colocación de los electrodos para la obtención de las señales. Figura obtenida de (42)

- 4) Conectar los cables a los electrodos previamente colocados
 1. Canal blanco
 2. Canal naranja
 3. Canal amarillo
 4. Canal verde

5. Canal negro

- 5) El software avisa se los electrodos se colocaron de manera correcta.
- 6) Validar la calidad de las señales en tiempo real y comenzar el registro de las señales.
- 7) Guardar los registros de las señales para ser utilizados posteriormente

b) Formación de la base de datos

La base de datos original está conformada por señales de 64 participantes con una edad promedio de 25.5 años, peso promedio de 70.4 kg, al ser un estudio longitudinal, se requería tener registro en ambos periodos por lo cual se descartaron aquellas que no se contara con el registro en tercer trimestre y trabajo de parto. La señal obtenida de cada participante está conformada por el cardiotacograma fetal, ECG materno y actividad contráctil uterina.

Para el desarrollo de esta investigación se analizaron 44 señales de intervalos R-R o cardiotacogramas maternos y fetales, extraídos de registros bioeléctricos abdominales durante el tercer trimestre del embarazo (grupo TT), y 44 señales de intervalo R-R maternas y fetales, durante el trabajo de parto a término y de bajo riesgo (grupo TP). Estas señales pasaron por un proceso de inclusión y eliminación por parte del Dr. Reyes-Lagos, estos criterios serán enlistados a continuación.

8.1.1 Descripción de los criterios de inclusión y exclusión para la construcción de la base de datos de registros materno-fetales

8.1.1.1 Criterios de inclusión (tercer trimestre de gestación y trabajo de parto):

- Intervalo de edad entre 20-30 años.
- Embarazo a término.
- Índice de masa corporal normal antes del embarazo (18.5-24.9 kg/m²) (IOM, 2009).
- Ganancia de peso gestacional óptima (11.5 a 16 kg) (IOM, 2009).
- Residentes en la Ciudad de México y área metropolitana.
- Sin presentarse incompatibilidad Rh que podría provocar abortos espontáneos.
- Durante la primera y segunda etapa del trabajo de parto (o tercer trimestre de gestación).
- Sin complicaciones reportadas durante el transcurso del embarazo.
- Sin anestesia epidural administrada durante el registro de trabajo de parto.
- Primigestas o multigestas.

8.1.1.2 Criterios de eliminación (tercer trimestre de gestación y trabajo de parto):

- Información prenatal incompleta.
- APGAR del recién nacido de 5 minutos menor a 7 puntos (Secretaría de Salud, 1995).

- Peso al nacer del recién nacido inferior a 2500 g (United Nations Children's Fund and World Health Organization, 2004).
- Productos con malformaciones congénitas.
- Bajo tratamiento farmacológico de esteroides.
- Presencia de alergias, hipertensión, diabetes, cardiopatías, hepatitis, enfermedades renales crónicas u otras enfermedades sistémicas crónicas degenerativas o autoinmunes.
- Presencia de infecciones crónicas.
- Pacientes con consumo de sustancias de abuso (alcohol, tabaco, drogas).
- Infecciones vaginales o presencia de *Candida albicans* en el transcurso del embarazo.
- Sangrado vaginal.
- Toma de antibióticos orales o locales al menos 4 semanas antes de los registros.
- Presencia de meconio (durante el trabajo de parto).
- Registro de electrocardiograma con artefactos que impidan la detección del complejo QRS.
- No firmar la carta de consentimiento informado.

8.1.2 . Criterios de selección de registros de la base de datos

Fue necesario que todas las series de tiempo tuvieran la misma longitud, por lo cual únicamente se analizaron series de tiempo que correspondieron a una longitud de 5 minutos (19,22), durante el TT y el TP. Se analizaron únicamente las señales que cumplieran con una FCm basal de 85-90 lat/min y FCf de 120-150 lat/min; los valores de FCm y FCf de las señales se visualizaron gracias al programa MONICA DK (Monica

Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido), pudiendo así eliminar de la investigación aquellas señales que no cumplieran con esta característica.

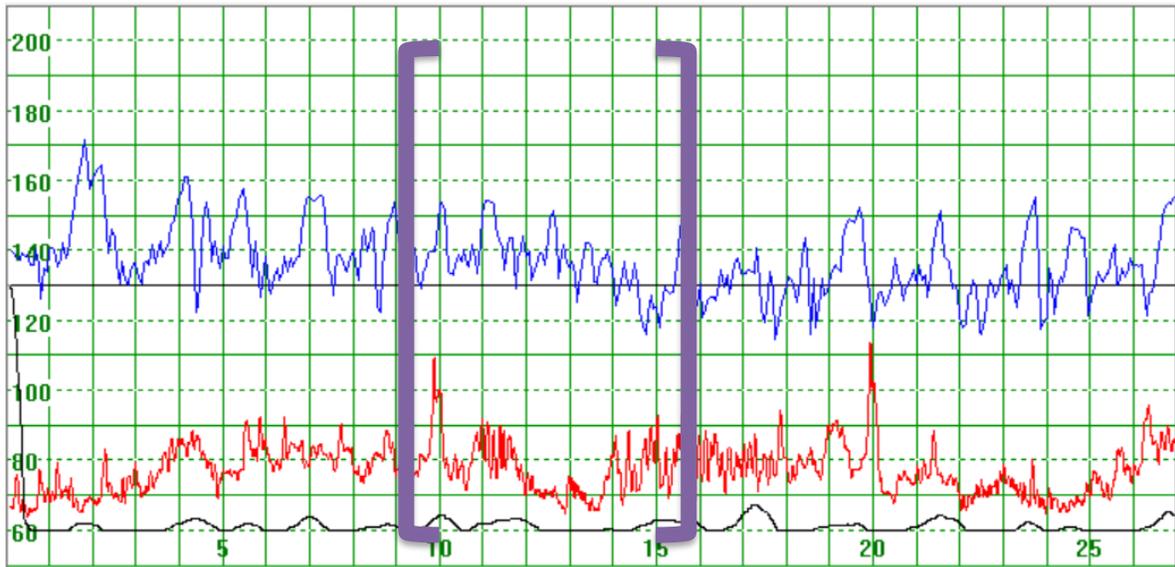
Para poder analizar las señales, fue necesario evaluar que estas cumplieran con los siguientes criterios:

- Que se contara con registro de ambos periodos (TT y TP).
- Que las señales fueran continuas durante un periodo de 5 minutos, ya que los análisis de VFC de corta duración se realizan en ventanas de esta duración (19).
- Que las señales no tuvieran artefactos que impidieran su visualización.

Una vez realizada la selección de los registros se procedió a realizar una segmentación manual en el software MONICA DK (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido), como se muestra en la figura 7, la cual consistió en:

- Para tercer trimestre se utilizaron 5 minutos de la señal donde hubiera poca o nula actividad contráctil uterina, máximo 2 contracciones dentro del periodo seleccionado.
- Para trabajo de parto se utilizaron 5 minutos de la señal que contara con un mínimo de dos contracciones dentro del periodo seleccionado.

a)



b)

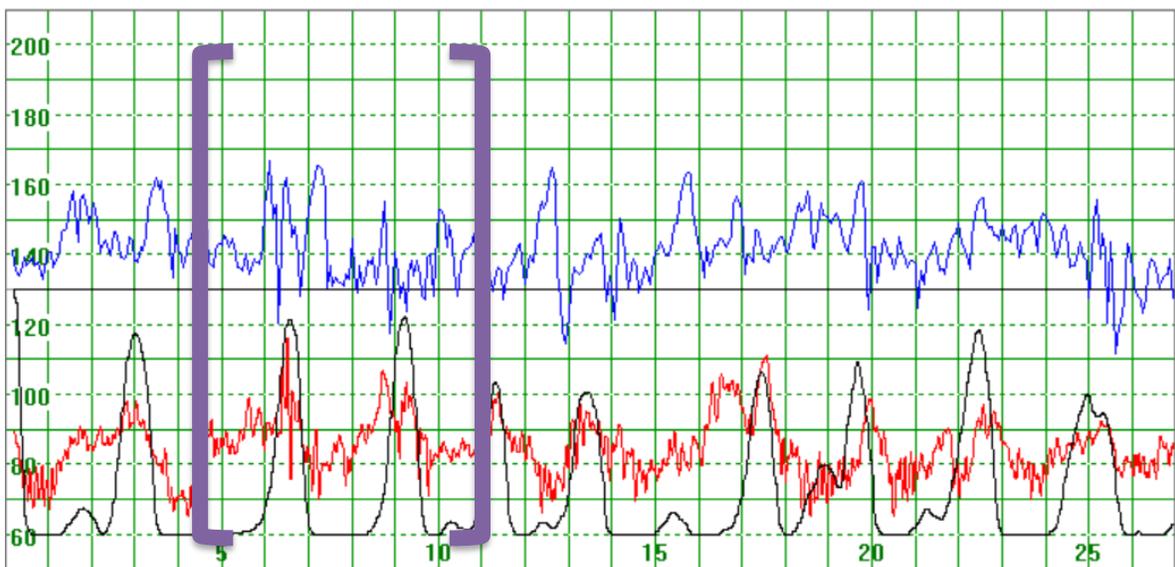


Figura 7: Proceso de segmentación manual de 5 minutos de señal a) tercer trimestre de embarazo, rojo: señal de frecuencia cardiaca materna, azul: señal de frecuencia cardiaca fetal, negro: actividad contráctil uterina. Para la selección del segmento entre corchetes en tercer trimestre, se analizó que la señal fuera continua durante 5 minutos y que la presencia de actividad contráctil fuera poca o nula b) trabajo de parto, rojo: señal de frecuencia cardiaca materna, azul: señal de frecuencia cardiaca fetal, negro: actividad contráctil uterina. Para la selección del segmento entre corchetes en el Trabajo de parto, se analizó que la señal fuera continua durante 5 minutos y la presencia de al menos 2 contracciones en el intervalo de tiempo. En la figura se ejemplifica la segmentación manual de 5 minutos de ambas señales.

Posteriormente se realizó un filtrado adaptativo compuesto por un filtro de media adaptativa y un filtro de desviación estándar adaptativa (coeficiente de control de 0.05, un coeficiente de filtrado de 3.0 y un promedio de variabilidad básica de 20ms) de las señales cuando estas presentaron algún latido ectópico, adicionalmente, de acuerdo con la metodología de Khandoker et al. en el análisis del ACM-F durante el embarazo (43), fue necesario realizar una interpolación de las señales maternas y fetales a 5 Hz con el propósito de volverlas equidistantes y con la misma longitud.

8.2 Etapa 2. Planteamiento del método de análisis

Como se ha descrito con anterioridad, el ASC permite transformar las señales continuas en función del tiempo a una señal discreta que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo. La señal es dividida en un número finito de secciones para obtener un mallado coordinado en el espacio. De esta forma cada punto tocado o expresado por la señal puede ser representado por medio de un conjunto de símbolos. El algoritmo de ASC permitió analizar las señales al transformarlas en una cadena de símbolos, los cuales posteriormente fueron analizados de acuerdo con su morfología. El ASC es una metodología que permite evaluar por medio de símbolos el grado de similitud entre dos series de tiempo.

Para la segunda etapa, se definieron los símbolos utilizados para la codificación de las series de tiempo R-R maternas y fetales. El método aquí presentado utilizó el conjunto de símbolos denominado como A, al cual le pertenecen los símbolos [0,1], los cuales se utilizaron para realizar una transformación de las series de tiempo RR a una serie de

símbolos conforme a la regla de transformación, a través de estos datos se cuantificó la ocurrencia de alta o baja variabilidad(44) .

Para este proyecto en particular se utilizaron los símbolos [0,1], los cuales representaron la señal de acuerdo con la siguiente regla de transformación:

$$S(x) = \begin{cases} 1, & |x_{n+1} - x_n| > |x_n - x_{n-1}| \\ 0, & |x_{n+1} - x_n| \leq |x_n - x_{n-1}| \end{cases} \quad (1)$$

donde:

$|x_{n+1} - x_n|$: intervalo RR (n+1)

$|x_n - x_{n-1}|$: intervalo RR (n)

S(x): representa el símbolo que se le asignara a esa variación en el intervalo RR

La regla de transformación generó un 1 si el intervalo de tiempo RR siguiente es mayor al anterior y un 0 si es menor o igual al anterior.

8.3 Etapa 3: Implementación del algoritmo de ASC

Para comenzar esta etapa se realizó la codificación de las series de tiempo RR siguiendo la regla de transformación antes descrita. Este proceso se utilizó tanto para las series de tiempo RR de FCm y FCf, en ambos eventos (TT y TP).

Posteriormente se analizaron las señales simbólicas en intervalos de tres en tres símbolos, obteniendo alguna de las siguientes 8 combinaciones posibles, {000, 001, 010, 011, 100, 101, 110, 111}, es importante aclarar que se obtuvieron dos señales simbólicas, la Sm(x) y

la $S_f(x)$, donde S_m , representó la señal simbólica materna y S_f representó la señal simbólica fetal.

Una vez obtenidas las $S_m(x)$ y $S_f(x)$ se procedió a calcular el histograma de cada una de las combinaciones de símbolos, contando cuántas veces apareció cada combinación de códigos o símbolos, estas combinaciones estaban formadas por un conjunto de tres símbolos de cada una de las señales $[S_m(x), S_f(x)]$ utilizando el corrimiento o retraso de un símbolo, una vez calculado este histograma se calculó la probabilidad de ocurrencia de cada conjunto de símbolos, para obtener una matriz de densidad de la distribución de dimensiones de 8×8 , donde los renglones representan la S_m y las columnas la S_f , como se muestra en la figura 8 y 9.

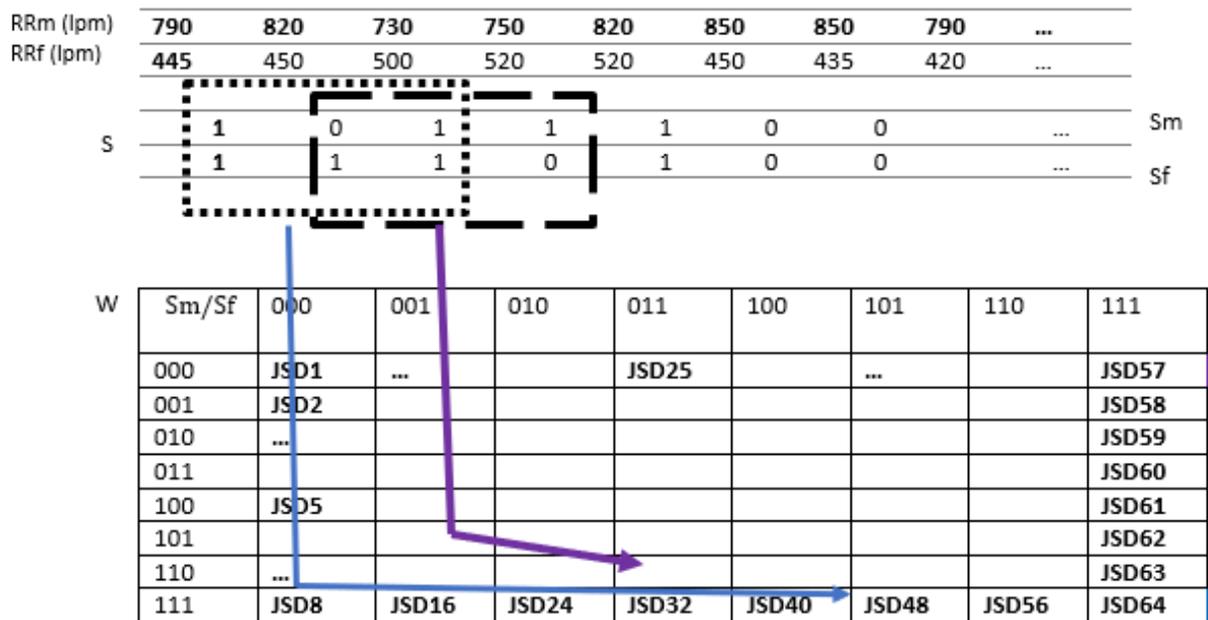


Figura 8: Ejemplo de codificación y ordenamiento de los datos obtenidos

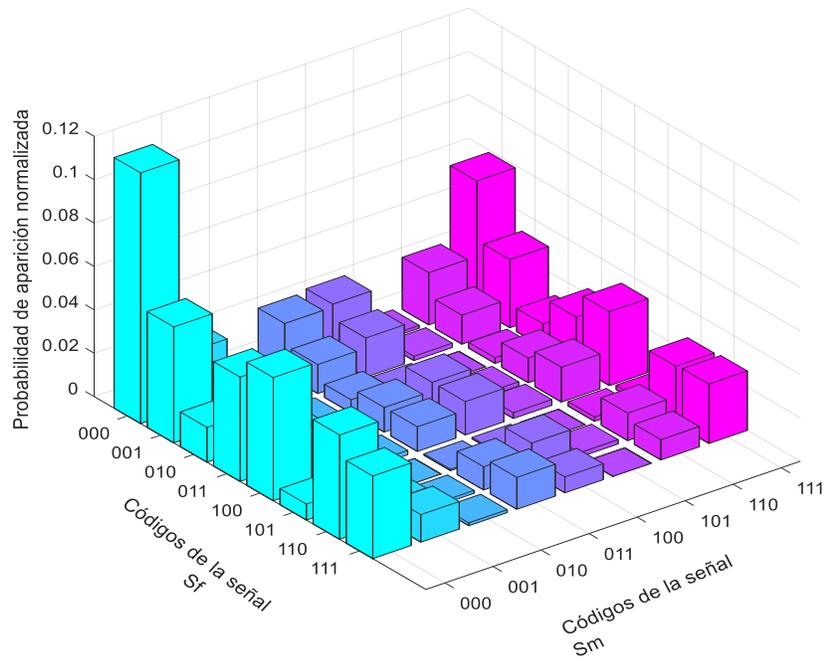


Figura 9: Ejemplo gráfico de una matriz de distribución después del procesamiento de las señales.

8.4 Etapa 4: Cuantificación de los histogramas de ASC

La cuarta etapa consistió en el análisis de los histogramas de ASC, una vez obtenidos fue necesario cuantificarlos. Para ello se determinaron los siguientes parámetros simbólicos, los cuales se enlistan y explican en la Tabla III.

Tabla III: Variables de la dinámica simbólica conjunta

Parámetro	Descripción
Pa (Sf,Sm)	Probabilidad de aparición de cada “código” en cada una de las señales
sdv	Desviación estándar de la distribución de los “códigos”.
JSD1-JSD64	Probabilidad de ocurrencia normalizada para cada uno de los “códigos”.
Continuación Tabla III	
SumDs	Suma de las probabilidades de los “códigos” localizadas en la diagonal simétrica.
SumDa	Suma de las probabilidades de los “códigos” en la diagonal asimétrica.
Entropía de Shannon (JSD_{Shannon})	Entropía de la variabilidad de las probabilidades.

Una variable simbólica de importancia es la JSDShannon, esta medida no lineal muestra una relación inversa con el acoplamiento, lo que implica que entre menor sea este valor global, mayor será el acoplamiento entre las señales (30). La JSDShannon se calculó por medio de la siguiente ecuación:

$$JSD_{Shannon} = - \sum_{i,j=1}^8 [pa(w_{i,j}) \log_2 pa(w_{i,j})] \quad (2)$$

Donde:

pa: es la probabilidad de aparición de cada una de las palabras.

$w_{i,j}$: es la información en la posición i,j de nuestra matriz de distribución

En el ASC los JSD1-JSD64 representan tipos de acoplamiento local y los SumDs, SumDa y la $JSD_{Shannon}$ representa un acoplamiento global (30). Las SumDs y la SumDa se calcularon por medio de las siguientes ecuaciones:

$$SumDs = \sum_{i=1}^8 pa(w_{i,i}) \quad (3)$$

$$SumDa = \sum_{j=k=1}^8 pa(w_{j,9-k}) \quad (4)$$

Donde:

pa: es la probabilidad de aparición de cada una de las palabras.

$w_{i,j}$: es la información en la posición i,j de nuestra matriz de distribución.

De igual manera, la probabilidad de ocurrencia de cada conjunto de “códigos” o JSD locales se asocian con las combinaciones de “códigos” poco y más comunes a lo largo de toda la serie de tiempo. De esta forma se pudieron analizar los “códigos” dominantes, que están localizados normalmente en la diagonal simétrica, el análisis de la diagonal permitió obtener una estimación del grado de acoplamiento funcional entre las series de tiempo Sm y Sf.

La SumDs es la suma de las probabilidades de la diagonal simétrica, representa el grado de acoplamiento existente entre las señales. La SumDs representa el número de veces que ambas series de tiempo reportan el mismo “código”, lo cual muestra que las series de tiempo están correlacionadas de la misma forma, a medida que la SumDs aumenta el acoplamiento de estas señales es mayor, de lo contrario, el acoplamiento de las señales disminuye (45). Por otro lado, un aumento en la SumDa, que es la suma de las probabilidades de la diagonal antisimétrica, representa el grado de desacoplamiento existente entre señales, ya que esta representa el número de veces que las series de tiempo

reportaron “códigos” inversos, mostrado que las señales tienen una dinámica anti correlacionada, mientras menor sea la SumDa mayor será el ACM-F (45).

Finalmente, la $JSD_{Shannon}$, muestra una relación negativa con el acoplamiento, esto quiere decir que entre menor sea este valor global, mayor acoplamiento existe entre las series de tiempo S_m y S_f (45).

8.4.1 Pruebas estadísticas

Posteriormente, como parte del análisis de resultados y para obtener conclusiones sobre estos, se realizaron las pruebas estadísticas. Se comenzó realizando una prueba de normalidad con el criterio de Shapiro-Wilk, ya que cuando los datos a analizar resultan de un proceso de medición o conteo como es el caso de nuestros “códigos”, es necesario comprobar que la variable tenga una distribución normal, en caso de ser así se utilizaron métodos estadísticos paramétricos, en el caso contrario se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricos.

Para las variables con distribución normal se utilizó la prueba t de student pareada, con la cual se compararon las medias de un grupo en diferentes casos, es decir, cuando la comparación se realiza entre las medias de la misma población en diferentes periodos de tiempo. En cambio, para las variables con una distribución no normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney, la cual es la versión no paramétrica de la prueba t de student.

Todos estos análisis estadísticos fueron aplicados por medio del programa Graphpad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EE. UU).

8.5 Implicaciones Éticas

Es importante mencionar que todas las participantes de nuestro proyecto cuentan con carta de consentimiento informado. La base de datos utilizada contó con la aprobación del comité de bioética de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (dictamen CAEDCBS.01.2017).

Esta base de datos se utilizó únicamente con fines académicos y de investigación.

En caso de que los resultados aquí expuestos, sean publicados en alguna revista de índole científico los datos personales de las participantes permanecerán en el anonimato.

9. Resultados

9.1 Análisis de base de datos de registros bioeléctricos abdominales

Posteriormente a la aplicación de los criterios de selección se analizaron longitudinalmente 44 pares de series de tiempo R-R materno-fetales durante el tercer trimestre de embarazo (TT=22 pares, 36.5 ± 1.7 semanas de gestación) y posteriormente en el trabajo de parto a término (TP=22 pares, 39.3 ± 1.2 semanas de gestación), correspondientes a 22 participantes embarazadas de bajo riesgo (peso promedio de 70.2 ± 12.85 kg y edad promedio de 24 ± 4.68 años).

Se aplicó el filtrado adaptativo antes mencionado a la señal para eliminar latidos ectópicos. El corte de 5 minutos de la señal se realizó de manera visual tomando en cuenta las especificaciones para cada periodo (TT o TP), figura 10.

a)



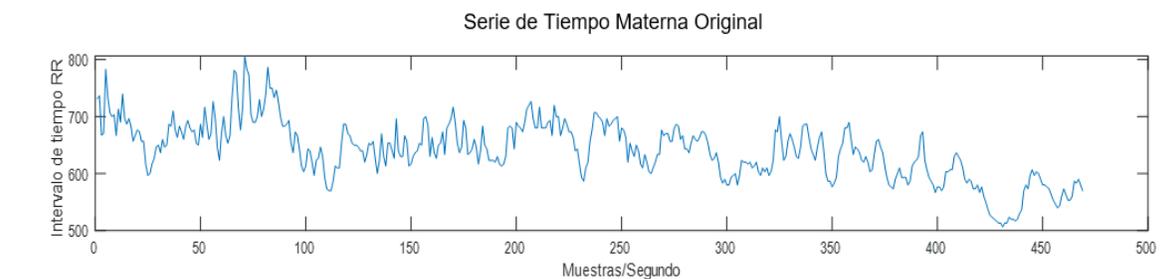
b)



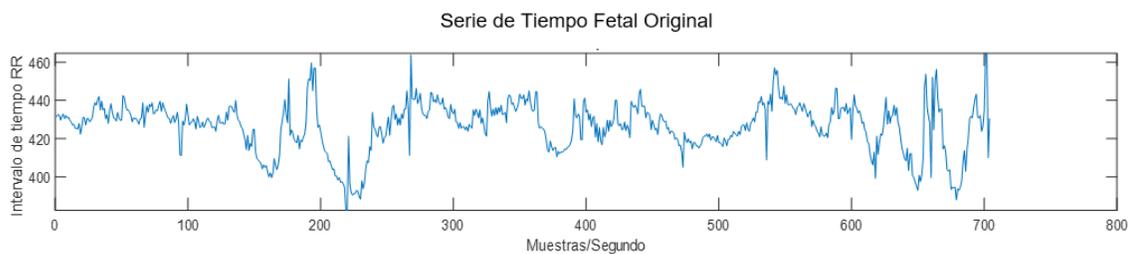
Figura 10 : Aplicación del filtrado adaptativo para eliminación de latidos ectópicos en la señal, a) Serie de tiempo RR fetal extraída del ECGm abdominal por medio del software Monica DK, b) Serie de tiempo RR fetal una vez aplicado el filtro adaptativo.

Como se observa en la figura 10a y 10b, gracias al filtro se eliminaron artefactos que hubieran ocasionado errores en el análisis, como se observa, la forma y contenido de información general en la señal no se modifica, simplemente se ajustan ciertos picos.

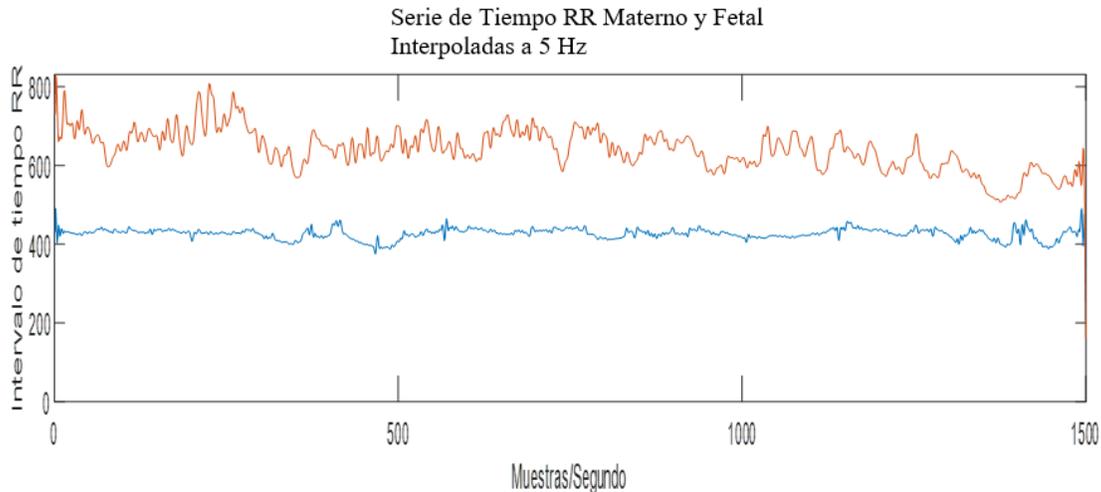
Posteriormente se interpolaron linealmente las señales para alcanzar un tiempo de muestreo de 5 Hz, resultando en 1500 muestras para un periodo de tiempo de 5 minutos (figura 11).



a)



b)



c) Figura 11: Series de tiempo RR materno-fetales a) Serie de tiempo fetal antes de la interpolación a 5 Hz, b) serie de tiempo RR materna antes de la interpolación a 5 Hz, c) Serie de tiempo RR materna (roja) y fetal (azul) posterior a la interpolación de 5 Hz.

En la figura 11a y 11b se observa cómo la señal materna es más corta que la señal fetal, esto tiene que ver con la frecuencia cardiaca basal, se conoce que la frecuencia cardiaca basal materna está entre los 85 -90 lat/min por lo cual los intervalos RR son más largos, ocasionando que se tengan menos muestras en el mismo periodo de tiempo.

Una vez aplicada la interpolación a 5 Hz, se observa en la figura 11c que las series de tiempo RR materna y fetal cuentan con la misma longitud y el mismo número de muestras por segundo, además de que son equidistantes. Una vez obtenidas señales de la misma longitud y equidistancia entre muestras fue posible trabajar de manera simultánea aplicar el resto de la metodología.

9.2 Implementación del algoritmo de ASC

Las series de tiempo RR maternas y fetales fueron transformadas en señales simbólicas $S_m(x)$ y $S_f(X)$, siguiendo la regla de transformación (Ec. 1). En la figura 12, se observa un segmento del proceso de simbolización para una de las señales utilizadas.

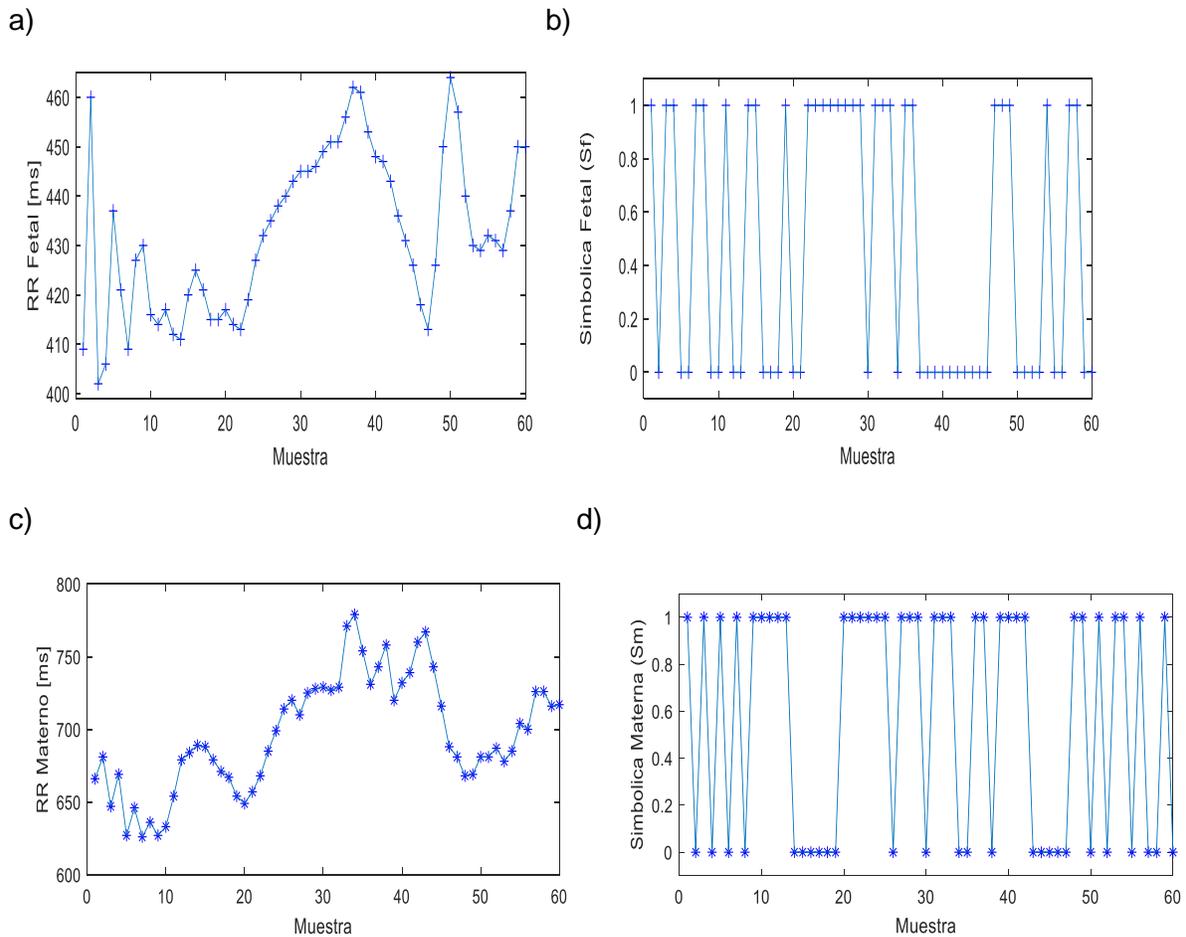


Figura 12: Ejemplo del proceso de simbolización para un par de series de tiempo RR. a) Fragmento de la serie de tiempo RR fetal. b) Fragmento de la señal simbólica fetal obtenida a través de la regla de transformación. c) Fragmento de la serie de tiempo RR materna. b) Fragmento de la señal simbólica materna obtenida a través de la regla de transformación.

A continuación, se observan dos ejemplos representativos correspondientes a las matrices de distribución normalizadas para las condiciones de TT (figura 13) y TP (figura 14). Visualmente se puede observar que las matrices de distribución difieren, lo cual sugiere que el comportamiento del sistema en distintas etapas (TT y TP) es diferente. Las probabilidades normalizadas fueron clasificadas de acuerdo con su valor:

1. muy probable $JSD > 3\%$ o $pa > 0.03$,
2. probable $JSD > 1\%$ y $JSD < 2\%$ o $pa > 0.01$ y $pa < 0.03$

3. muy poco probable $JSD < 1\%$ o $p_a < 0.01$

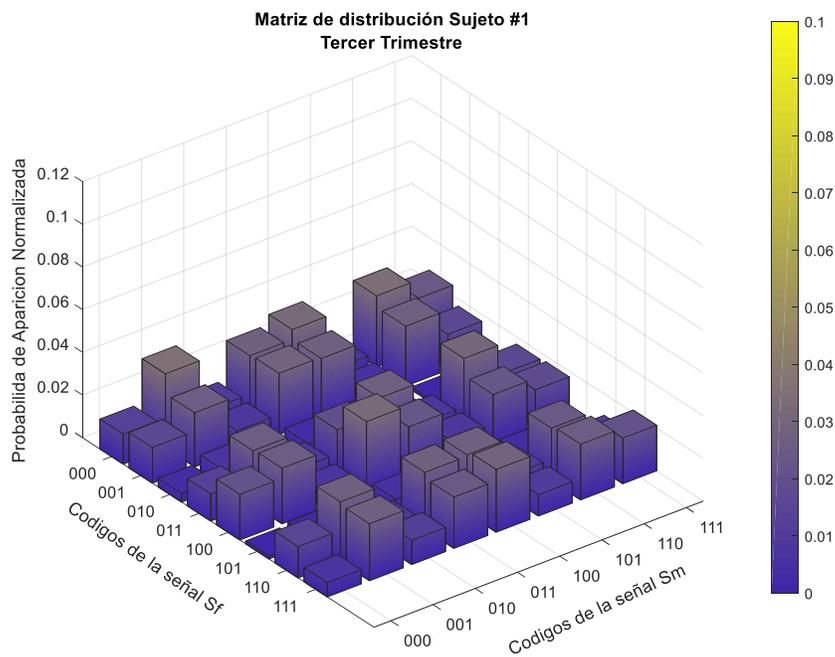


Figura 13. Ejemplo de las matrices de densidad de distribución normalizadas de dimensiones 8x8 de la participante # 1 en TT.

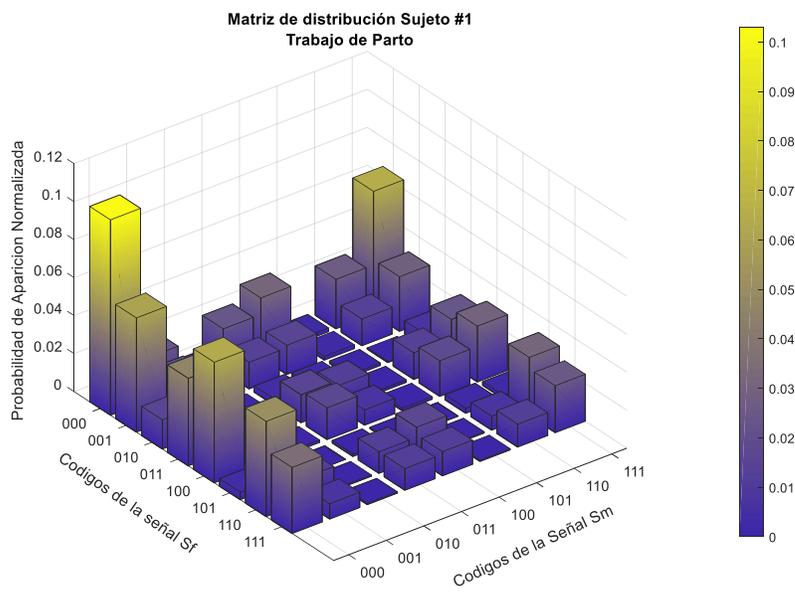


Figura 14. Ejemplos de las matrices de densidad de distribución normalizadas de dimensiones 8x8 de la participante #1 en TP.

9.4 Etapa 4: Cuantificación de los histogramas de ASC

Una vez realizada la simbolización de las series de tiempo RR materno-fetales de TT y TP, se procedió a realizar una cuantificación de los códigos para obtener las matrices de distribución.

Una vez obtenidas las 44 matrices de distribución (TT=22 matrices, TP= 22 matrices), se calcularon los valores de las variables simbólicas globales ($JSD_{Shannon}$, SumDs, SumDa, sdv), a partir de los valores de JSD1-JSD64 locales, como se muestra en la Tabla IV.

Tabla IV: Posición de las JSD1-JSD64 en la matriz de distribución de probabilidades

Sf/Sm	000	001	010	011	100	101	110	111
000	JSD1	JSD9	JSD16	JSD25	JSD33	JSD41	JSD49	JSD57
001	JSD2	JSD10	JSD18	JSD26	JSD34	JSD42	JSD50	JSD58
010	JSD3	JSD11	JSD19	JSD27	JSD35	JSD43	JSD51	JSD59
011	JSD4	JSD12	JSD20	JSD28	JSD36	JSD44	JSD52	JSD60
100	JSD5	JSD13	JSD21	JSD29	JSD37	JSD45	JSD53	JSD61
101	JSD6	JSD14	JSD22	JSD30	JSD38	JSD46	JSD54	JSD62
110	JSD7	JSD15	JSD23	JSD31	JSD39	JSD47	JSD55	JSD63
111	JSD8	JSD16	JSD24	JSD32	JSD40	JSD48	JSD56	JSD64

La información individual obtenida de las variables simbólicas de las participantes puede ser encontrada en el Anexo II, se realizó de igual forma una comparación estadística entre cada JSD (JSD1-JSD64) en ambas condiciones (TT y TP), donde se obtuvo, media, desviación estándar, las cuales se muestran en la Tabla V para TT y en la Tabla VI para TP, el resto de los valores obtenidos, así como los resultados de la prueba de normalidad para cada JSD puede ser encontrados en Anexos II.

Tabla V: Valores de JSD 1- JSD 64 promedio de las 22 participantes en TT junto con su desviación estándar

Sf/Sm	000	001	010	011	100	101	110	111
000	0.03468 ±0.021	0.02053 ±0.0096	0.006346 ±0.0041	0.01776 ±0.0070	0.02201 ±0.0090	0.002338 ±0.0010	0.01688 ±0.0075	0.0126 ±0.0065
001	0.04257 ±0.0077	0.02836 ±0.0061	0.007834 ±0.0028	0.02198 ±0.0045	0.02833 ±0.0052	0.002793 ±0.0012	0.02423 ±0.0059	0.017 ±0.0056
010	0.01175 ±0.0039	0.0075 ±0.0033	0.001852 ±0.0013	0.007439 ±0.0030	0.008502 ±0.0024	0.000668 ±0.0005	0.005799 ±0.0026	0.00504 ±0.0022
011	0.03969 ±0.0396	0.02784 ±0.0056	0.006801 ±0.0023	0.02171 ±0.0056	0.02721 ±0.0057	0.002459 ±0.0015	0.02204 ±0.0041	0.01536 ±0.0049
100	0.04321 ±0.0432	0.02797 ±0.0065	0.007469 ±0.0034	0.02326 ±0.0056	0.02626 ±0.0056	0.003097 ±0.0017	0.02475 ±0.0047	0.01709 ±0.0053
101	0.009048 ±0.0090	0.00628 ±0.0024	0.001366 ±0.0014	0.004828 ±0.0019	0.006832 ±0.0027	0.0003644 ±0.0006	0.005344 ±0.0019	0.004433 ±0.0014
110	0.04236 ±0.008	0.02593 ±0.0052	0.007135 ±0.0031	0.02283 ±0.0048	0.02432 ±0.0059	0.002824 ±0.0015	0.02144 ±0.0044	0.01631 ±0.0047
111	0.02529 ±0.014	0.01725 ±0.0066	0.005223 ±0.0031	0.01427 ±0.0049	0.01864 ±0.0060	0.001913 ±0.0016	0.0136 ±0.0047	0.01114 ±0.0068

Tabla VI: Valores de JSD 1- JSD 64 promedio de las 22 participantes en TP junto con su desviación estándar

Sf/S m	000	001	010	011	100	101	110	111
000	0.101 ±0.0145	0.05326 ±0.0074	0.013 ±0.0038	0.04555 ±0.0068	0.05213 ±0.0064	0.004797 ±0.0017	0.04457 ±0.0058	0.04123 ±0.0139
001	0.02432 ±0.0038	0.01269 ±0.0032	0.003067 ±0.0019	0.01117 ±0.0029	0.01418 ±0.0036	0.001366 ±0.0010	0.01227 ±0.0025	0.01048 ±0.0044
010	0.00151 8 ±0.0010	0.001032 ±0.0009	0.000364 4 ±0.0004	0.000485 8 ±0.0006	0.001123 ±0.0007	0.0000910 9 ±0.0002	0.000607 3 ±0.0007	0.000637 6 ±0.0005
011	0.02423 ±0.0055	0.0136 ±0.0028	0.003431 ±0.0020	0.01045 ±0.0028	0.01342 ±0.0029	0.001336 ±0.0011	0.01175 ±0.0023	0.009565 ±0.0035
100	0.02411 ±0.0044	0.01297 ±0.0031	0.00334 ±0.0019	0.0119 ±0.0033	0.0147 ±0.0036	0.001761 ±0.0010	0.01157 ±0.0030	0.009868 ±0.0046
101	0.00130 6 ±.0010	0.000637 6 ±0.0006	0.000212 5 ±0.0004	0.000698 4 ±0.0008	0.000576 9 ±0.0007	0.0000303 6 ±0.0001	0.000425 1 ±0.0006	0.000212 5 ±0.0004
110	0.02329 ±0.0038	0.01397 ±0.0029	0.003978 ±0.0019	0.01133 ±0.0030	0.01309 ±0.0031	0.001063 ±0.0010	0.01151 ±0.0032	0.009625 ±0.0033
111	0.07977 ±0.0134	0.0419 ±0.0069	0.01014 ±0.0037	0.03501 ±0.0065	0.04151 ±0.0078	0.003613 ±0.0016	0.03389 ±0.0055	0.03328 ±0.010

Los valores de las variables simbólicas se obtuvieron con respecto a las probabilidades de aparición de cada código; de los valores obtenidos en la matriz de distribución normalizada (JSD1- JSD64).

Según los valores promedio obtenidos de las JSD1-JSD64 se puede observar que existen ciertos valores que tienen una mayor probabilidad de ocurrencia con respecto al resto, de acuerdo con los valores promedio obtenidos, esta clasificación se muestra en la Tabla VII.

Tabla VII: JSD según su probabilidad de ocurrencia dependiendo de la condición

Periodo	Alta Probabilidad ($p_a > 0.03$)
Tercer Trimestre (TT)	JSD1, JSD2, JSD4, JSD5, JSD7
Trabajo de Parto (TP)	JSD1, JSD8, JSD9, JSD16, JSD25, JSD32, JSD33, JSD40, JSD49, JSD56, JSD57, JSD64

Al ser la JSD1 una variable de alta probabilidad de aparición en ambas condiciones, al analizarla se obtuvo que el valor de JSD1 promedio en TP con respecto a TT aumenta de manera significativa (0.1010 ± 0.014 vs. 0.034 ± 0.021 , $p < 0.0001$) como se observa en la Figura 15.

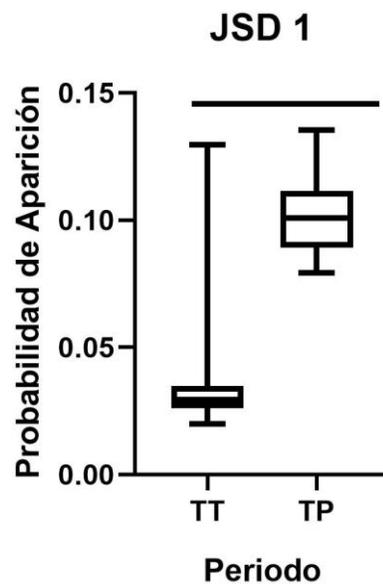


Figura 15: Comparación de la variable local JSD1 promedio de las 22 participantes en tercer trimestre de gestación (TT) con respecto a trabajo de parto (TP), $p < 0.0001$ de acuerdo con la prueba Wilcoxon.

Se encontró que la $JSD_{Shannon}$ (Ec. 2) de la condición TP con respecto a TT mostraba un valor significativamente menor (3.48 ± 0.10 vs. 3.836 ± 0.06 , $p < 0.0001$, figura 16a.).

Adicionalmente se puede observar que la SumDs (Ec. 3) de la condición TP aumenta de manera significativa con respecto a TT (0.1840 ± 0.022 vs. 0.1458 ± 0.018 , $p < 0.0001$, figura 16b).

Existe también un aumento significativo en la SumDa (Ec. 4) de la condición de TP de parto con respecto a TT (0.2061 ± 0.028 vs. 0.1517 ± 0.028 , $p < 0.0001$, figura 16c) y un aumento que también fue encontrado en la desviación estándar de la condición de TP con respecto al TT (0.020 ± 0.0015 vs. 0.012 ± 0.0024 , $p < 0.0001$, figura 16d).

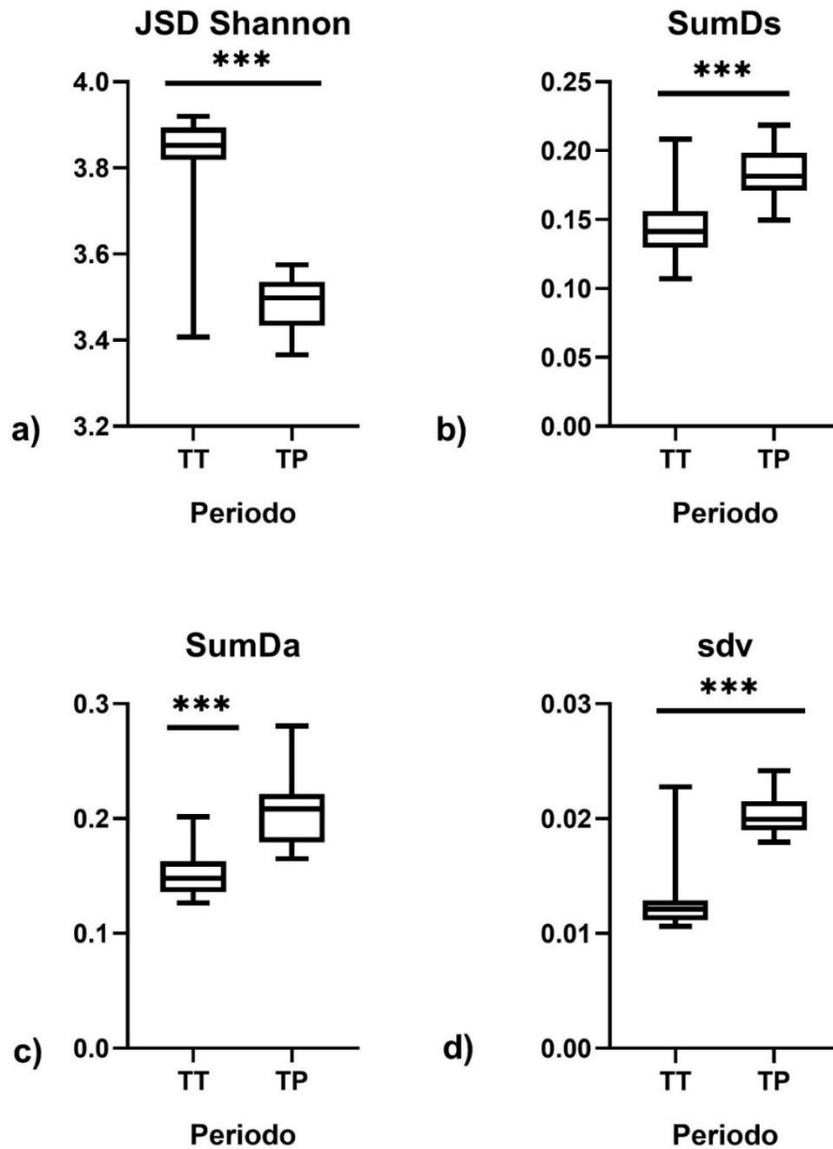


Figura 16: a) Gráfica de cajas de los valores promedio de la JSDShannon para las condiciones de tercer trimestre de gestación (TT) y trabajo de parto (TP), $p < 0.0001$ de acuerdo con la prueba Wilcoxon.

b) Gráfica de cajas de los valores promedio de SumDs para las condiciones de tercer trimestre de gestación (TT) y trabajo de parto (TP), $p < 0.0001$ de acuerdo con la prueba t de Student pareada.

c) Gráfica de cajas de los valores promedio de la SumDas para las condiciones de tercer trimestre de gestación (TT) y trabajo de parto (TP), $p < 0.0001$ de acuerdo con la prueba t de Student pareada.

d) Gráfica de cajas de los valores promedio de sdv para las condiciones de tercer trimestre de gestación (TT) y trabajo de parto (TP), $p < 0.0001$ de acuerdo con la prueba Wilcoxon.

En los diferentes paneles de la figura 11, específicamente en la figura 11c, se observan secciones de la señal fetal en donde la dinámica general de esta es visualmente semejante

a la señal materna, esto se comprueba al observar la figura 12b y figura 12d, donde se tiene una sección de las señales posterior al proceso de simbolización, en este ejemplo se observa la dinámica general de ambas señales y la semejanza que existe entre ellas.

De manera adicional, en la figura 13 y figura 14, las matrices de distribución de probabilidad difieren visualmente en TT y TP, esto indica la posibilidad de que la dinámica cardiovascular tanto materna como fetal difieran en cada una de las condiciones.

En la Tabla VII, se puede observar que se obtuvo una mayor cantidad de valores de alta probabilidad en TP con respecto al TT, esto concuerda con el resto de los resultados ya que se demuestra que existe una dinámica cardiovascular menos variable al tener mayor probabilidad de ocurrencia en JSD específicos.

En la figura 15 se observa como la JSD1 tiene una mayor probabilidad de aparición en TP, esto implica que las series de tiempo RR maternas y fetales tienen más periodos en los cuales no existió cambio o se presentó un descenso de la serie de tiempo, esto de acuerdo con nuestra regla de transformación.

Como se explicó con anterioridad la JSDShannon, es una variable global del sistema la cual representa que tan variables son los resultados, en ASC sabemos que tiene una relación inversamente proporcional al acoplamiento entre las señales a analizar, como se observa en la figura 16a, existe una disminución de la JSDShannon en TP con respecto al TT (3.48 ± 0.10 vs. 3.836 ± 0.06 con una $p < 0.0001$) lo cual confirma la existencia de un mayor ACM-F en la etapa de TP.

También se puede observar que existe un aumento en la SumDs (0.1840 ± 0.022 vs. 0.1458 ± 0.018 , $p < 0.0001$), en TP con respecto a TT, esto implica que existe un mayor acoplamiento, ya que la Ds o diagonal simétrica se compone de las combinaciones de códigos iguales, siendo estos los presentados en la siguiente tabla:

Tabla VIII: Posiciones de la diagonal simétrica con su respectiva codificación de señales Sf y Sm

Pos	JSD1	JSD10	JSD19	JSD28	JSD37	JSD46	JSD55	JSD64
Sf	000	001	010	011	100	101	110	111
Sm	000	001	010	011	100	101	110	111

Existe de igual manera un aumento en la SumDa (0.2061 ± 0.028 vs. 0.1517 ± 0.028 , $p < 0.0001$), la cual representa la diagonal antisimétrica de nuestra matriz de probabilidad de distribución donde la dinámica de nuestras señales es inversa, esto implica que existe un acoplamiento negativo de nuestras señales, a diferencia de la SumDs, en este caso la SumDa es la suma de las posiciones donde la codificación de las señales no coincide, como se muestra tabla a continuación:

Tabla IX : Posiciones de la diagonal antisimétrica con su respectiva codificación de señales Sf y Sm

Pos	JSD8	JSD15	JSD22	JSD29	JSD36	JSD43	JSD50	JSD57
Sf	000	001	010	011	100	101	110	111
Sm	111	110	101	100	011	010	001	000

Para los valores de SumDs (0.1840 ± 0.022 vs. 0.1458 ± 0.018) y SumDa (0.2061 ± 0.028 vs. 0.1517 ± 0.028) comparando TT y TP se obtuvo una $p < 0.0001$ para ambos valores.

La desviación estándar (sdv) es una medida estadística que nos habla de la dispersión de los resultados; como se observa en la figura 16d, la sdv promedio en TP es mayor con respecto al TT (0.02032 ± 0.015 vs. 0.01251 ± 0.024 , $p < 0.0001$), algo interesante de analizar es que a pesar de que el promedio de la sdv promedio en TP es mayor a la sdv promedio

en TT, nuestros valores individuales en TP tienen una menor dispersión que el TT. Lo cual indica que en TP se tiene una mayor sdv promedio con respecto a TT, pero que en TP los valores individuales tienen una menor dispersión con respecto a la media.

10. Conclusiones

Los resultados obtenidos podrían indicar que: a) existe una dinámica cardiovascular materno-fetal menos irregular en TP con respecto a TT, lo cual se demuestra por la disminución de la JSDShannon en dicha etapa con respecto al TT de embarazo, b) se podrían presentar segmentos en las series de tiempo en donde se presenten aceleraciones cardiacas maternas seguidas de aceleraciones fetales (o desaceleraciones) (reflejado como un aumento de la SumDs en TP); c) segmentos en donde se presenten aceleraciones maternas seguidas por desaceleraciones fetales (o viceversa) (aumento de SumDa en TP) y d) cambios en la dinámica local del acoplamiento (indicado por cambios en los JSD locales). Estos resultados son sustentados en que existen diferencias significativas en las variables principales (JSDShannon, SumDs, SumDa, sdv y JSD locales) que se encontraron en este estudio, todas estas con un valor de $p < 0.0001$.

Adicionalmente, se cree que podría existir una modificación en la conducción cardiaca tanto materna como fetal a causa de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto. Este comportamiento también ha sido encontrado en otros estudios, como en el de Khandoker et al., el cual indica que la JSDShannon disminuye conforme progresa el embarazo, lo que demuestra un mayor ACM-F (43). También existe evidencia de la influencia que ejerce la frecuencia cardiaca materna sobre la frecuencia cardiaca fetal, principalmente se ha reportado que se produce a la mitad del embarazo y continua a lo largo del resto del embarazo con el desarrollo del SNA (46).

Los hallazgos aquí presentados sugieren que existe un mayor ACM-F durante el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo, esto es sustentado por los

valores de la JSDShannon, valores pequeños indican un mayor acoplamiento entre las series de tiempo R-R maternas y fetales, de igual forma el aumento en el SumDs sustenta la existencia de un mayor ACM-F, al ser esta una variable que mide el acoplamiento de forma directa. Esto es concordante con otros estudios que indican que el ACM-F podría presentarse fisiológicamente en el embarazo debido a que la respiración materna ejerce una influencia en la frecuencia cardiaca materna, lo que a su vez influye en la circulación placentaria y en la frecuencia cardiaca fetal (47). Otros estudios apuntan a que el latido materno funciona como estímulo auditivo directo para el corazón fetal (27), incluso las investigaciones también han encontrado que el aumento en la velocidad de la respiración materna aumenta el número de veces en las que el ACM-F se produce en un periodo de tiempo, ya que la frecuencia cardiaca fetal se sincroniza con la frecuencia cardiaca materna, la cual esta mediada por la respiración materna. Esta sincronización demuestra la capacidad fetal de adaptarse al medio y en su desarrollo futuro (48).

A pesar de que estudios han reportado que el ACM-F también aumenta al término de la gestación (43), no se ha analizado la existencia de tal acoplamiento al momento del trabajo de parto en embarazos de bajo riesgo. El aumento del ACM-F que indica la JSDShannon (figura 15a) y de la SumDs (figura 15b), se podría manifestar durante el trabajo de parto como reflejo del intercambio de gases fetales, el cual se realiza a través de la placenta materna y del cordón umbilical (46). La respuesta fisiológica a cualquier esfuerzo físico se refleja como un aumento en la frecuencia respiratoria, el trabajo de parto es considerado como un esfuerzo físico, por lo tanto, un aumento de la frecuencia respiratoria materna podría generar un aumento en el ACM-F.

El decremento en los valores de la JSDShannon encontrados en este estudio podrían estar vinculados a la presencia de alta actividad uterina en el trabajo de parto, lo que podría generar un aumento en el ACM-F. Adicionalmente, el incremento en la dispersión de los

valores de la JSDShannon en TT con respecto al TP podría deberse a la presencia de movimientos fetales que únicamente modifican la actividad cardiaca fetal (36).

Uno de los resultados que más interés generó en la investigación, fue el aumento de la SumDa en la condición de TP con respecto a TT, lo cual podría representar un acoplamiento negativo en las series de tiempo materno-fetales. Se sabe que las aceleraciones cardiacas maternas se deben al retorno sanguíneo por parte del útero, lo cual genera un aumento en el retorno venoso hacia el corazón. Así mismo, las contracciones uterinas disminuyen el flujo placentario, lo que genera una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca fetal, seguido de un aumento abrupto de la misma, esto podría explicar la existencia de este aumento en la SumDa en TP, pudiendo deberse a la presencia de las contracciones uterinas, ya que estas generan un aumento en la FCm y una disminución transitoria de la FCf, provocando así momentos de acoplamiento negativo de las señales. Así mismo, durante el trabajo de parto la frecuencia cardiaca materna parece ejercer una influencia sobre la frecuencia cardiaca fetal compartiendo similitudes cualitativas y cuantitativas (49).

De acuerdo con la literatura consultada, es la primera vez que se explora el ACM-F en trabajo de parto a término y de bajo riesgo través del ASC en mujeres hispanas, el cual es un grupo que ha reportado una frecuencia elevada de partos prematuros (50). De igual manera, los resultados apuntan a que hay un cambio en la interacción de la dinámica cardiovascular materna y fetal que se podría manifestar de manera natural en el trabajo de parto. Además se ha encontrado información sobre la existencia de influencia respiratoria materna en la FCf durante el embarazo, la cual se ha encontrado que persiste desde el parto hasta el periodo entre 6 y 8 meses de vida neonatal, donde la frecuencia respiratoria materna parece generar cierta influencia en la FC neonatal a través del contacto cuerpo a cuerpo (51), estos estudios podrían sustentar el aumento en el ACM-F al momento del

parto, tomando este como punto cumbre del ACM-F, el cual persiste y comienza a disminuir hasta desaparecer meses después del parto o separación, sin embargo más estudios son necesarios para elucidar dichos cambios.

Por otro lado, los resultados obtenidos nos permiten responder de manera afirmativa a la pregunta de investigación, puesto que el ASC demostró ser capaz de cuantificar el grado de ACM-F durante el TT y el TP de bajo riesgo.

Además, los objetivos específicos de la investigación se cumplieron de manera satisfactoria ya que los resultados nos permiten cumplir el objetivo principal el cual fue explorar interacciones fisiológicas existentes en ambas condiciones.

Finalmente, fue posible cuantificar el ACM-F por medio del ASC durante el TT y el TP lo cual confirma la hipótesis de la presente investigación.

11. Propuesta de aplicaciones clínicas y futuras investigaciones

Una posible aplicación clínica para la detección del ACM-F sería la monitorización del inicio del trabajo de parto en el binomio materno-fetal a lo largo del embarazo, con el propósito de verificar su ausencia o presencia. El conocimiento del ACM-F como un parámetro clínico de la gineco-obstetricia podría en un futuro apoyar a conocer el estado de salud del binomio materno-fetal a lo largo del embarazo y una monitorización integral durante el trabajo de parto.

En trabajos futuros se buscará aplicar la JSD de alta resolución a estos datos, la cual es una variación de la JSD convencional (25), además se pretende realizar un estudio de JSD con retrasos para evaluar la direccionalidad del ACM-F.

12. Limitaciones

El presente estudio tiene algunas limitaciones, una de las principales fue el tamaño de la muestra, el cual es reducido (22 participantes), es importante resaltar que esto fue debido a la inherente dificultad de obtener registros de las mismas mujeres en dos condiciones diferentes del embarazo: el tercer trimestre de gestación y el trabajo de parto.

En esta investigación se presenta únicamente el análisis del ACM-F de corto plazo, por lo que se desconoce si dicho acoplamiento persistirá en el largo plazo. El objetivo de esta investigación fue realizar un estudio preliminar, por lo cual se eligió un método sencillo y que ya ha sido validado para analizar acoplamiento entre señales fisiológicas en otros contextos. No fue posible realizar alguna comparación de los resultados obtenidos con los métodos presentados en el estado del arte puesto que esos métodos implican un análisis más robustos y manejan un grado de complejidad más elevado. Así mismo, otra limitación recae en la extracción del electrocardiograma fetal, el cual sigue siendo un reto actual en el área de ingeniería biomédica.

13. Referencias

1. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10
2. Menéndez Guerrero, G. E. M. G. MSc., Navas Cabrera, I. N. C. MSc., Hidalgo Rodríguez, Y. H. R. MSc., & Espert Castellanos, J. E. C. MSc.. (2012). El embarazo y sus complicaciones en la madre adolescente. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.*, 38(3), 333–342. Recuperado de <http://scielo.sld.cu>
3. Lattus Olmos, J. L. O. MD. (2017, 7 octubre). El determinismo del parto. *Revista Obstetricia y Ginecología*, 12(2), 103–114. Recuperado de <http://www.revistaobgin.cl/>
4. Carvajal, J. A. C. C. PhD, & Ralph, C. R. T. Dra. (2017). *Manual de Obstetricia y Ginecología (8ª ed.)*. Santiago, Chile: Escuela de Medicina.
5. Purizaca, Manuel, Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [en línea]* 2010, 56 [Fecha de consulta: 25 de marzo de 2019] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428195010>> ISSN 2304-5124
6. Gómez, A. G. V. Dr., Celesia, M. C. C. Dra., & Fernández, C. L. F. Dra. (2000). Cambios anatómicos y fisiológicos del embarazo: sus implicancias anestesiológicas. *Revista Argentina de Anestesiología*, 58(6), 339–344.
7. Hunter, S. H. DR, & Robson, S. C. R. DR. (1992, 22 abril). Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Heart*, 68(sn), 540–543. Recuperado de
8. Sanghavi, M. S. MD, & Rutherford, J. D. R. ChM. (2014, 16 septiembre). Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*, 130(12), 1003–1008. Recuperado de https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
9. Rosas-Peralta, Martín, Borrayo-Sánchez, Gabriela, Madrid-Miller, Alejandra, Ramírez-Arias, Erick, Pérez-Rodríguez, Gilberto, Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [en línea]* 2016, 54 [Fecha de consulta: 25 de marzo de 2019] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457746536007>> ISSN 0443-5117
10. Moore, K. L. M. PhD, & Persuad, T. V. N. P. MD. (2008). *Embriología Clínica (8ª ed.)*. Barcelona, España: Elsevier.
11. Arteaga, S. M. A. M. Dr, & García, I. G. P. Dra. (2017). *Embriología Humana y Biología del Desarrollo (2ª ed.)*. Madrid, España: Panamericana.

12. Sadler, T. W. S. (2012). *Langman Embriología Medica* (12^a ed.). Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
13. Terré, C. T. Dra, & Francés, L. F. Dra. (2006). Monitorización biofísica intraparto. *Matronas Profesion*, 7(2), 5–13.
14. Divon, M. Y., Muskat, Y., Platt, L. D., & Paldi, E. (1984). Increased beat-to-beat variability during uterine contractions: A common association in uncomplicated labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 149(8), 893–896. doi:10.1016/0002-9378(84)90611-2
15. Montalvo-Jaramillo, C.I., et al., “Comparison of fetal heart rate variability by symbolic dynamics at the third trimester of pregnancy and low-risk parturition.” *Heliyon*, vol. 6, pp. 3, 2020, February
16. Silverthorn, D. U. S. PhD. (2014). *Fisiología Humana: Un enfoque integrado* (6^a ed.). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
17. Castellanos, P. C. A., Godínez, R. G. F., Jiménez, J. J. C., & Medina, V. M. B. (1997). *Electrofisiología humana: Un enfoque para ingenieros*. México, México: Universidad Autónoma Metropolitana.
18. García, M. T. G. G., Jiménez, A. J. G., Ortiz, M. R. O. P., & Peña, M. A. P. C. (1998). *Potenciales bioeléctricos: origen y registro*. México, México: Libros de texto, manuales de prácticas y antologías.
19. Gil Rodas, Carles Pedret Carballido, Juan Ramos, Lluís Capdevila. (2008). Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, XXV, 41-47. 04-03-1029, De Research Gate Base de datos.
20. Masek, O. "Heart Rate Variability Analysis". Diploma Thesis, Czech Technical University in Prague. 2009.
21. Gómez, J. R. G. F., & Márquez, M. F. M. (2007). Arritmias en el embarazo ¿Cómo y cuándo tratar? *Archivos de Cardiología en México*, 77(2), 24–31.
22. Reyes-Lagos, J. J. R. L. Dr. en C., Echeverría-Arjonilla, J. C. E. A., & Peña, M. A. P. C. (2015). A comparison of heart rate variability in women at the third trimester of pregnancy and during low-risk labour. *Physiology & Behavior*, 149, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.041>
23. Pardo, P. I. P. R. MIP. (2009). *Cardiotocografía en el diagnóstico de distocia funicular: hospital materno infantil “Germán Urquidí”*. *Científica Ciencia Médica*, 12(1), 4–6.
24. Hernández Villasana, E.L (2007), *Influencia de los movimientos fetales en los componentes de baja frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal* (Tesis de pregrado), Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico

25. Schulz, S. S., Tupaika, N. T., Berger, S. B., Haueisen, J. H., Bär, K. J. B., & Voss, A. V. (2013, 17 julio). Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia. *IOPScience*, 34(8), 883–901. Recuperado de <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0967-3334/34/8/883/meta>
26. Marzbanrad, F., Kimura, Y., Palaniswami, M., & Khandoker, A. H. (2015). Quantifying the Interactions between Maternal and Fetal Heart Rates by Transfer Entropy. *PLoS ONE*, 10(12), e0145672. doi:10.1371/journal.pone.0145672
27. Ivanov, Plamen & D Y Ma, Qianli & Bartsch, Ronny. (2009). Maternal-fetal heart beat phase synchronization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106. 13641-2. 10.1073/pnas.0906987106.
28. Porta, Alberto & Takahashi, Anielle & Catai, Aparecida. (2016). Cardiovascular coupling during graded postural challenge: Comparison between linear tools and joint symbolic analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 20. 10.1590/bjpt-rbf.2014.0179.
29. Sullivan, M. C. S. (2005). Symbolic Dynamics and its Applications. *SIAM Review*, 47(2), 397–400. Recuperado de : http://opensiuc.lib.siu.edu/math_articles
30. Kabir, Muammar & Dimitri, Hany & Sanders, Prashanthan & Antic, Ral & Abbott, Derek & Baumert, Mathias. (2011). Quantification of cardio-respiratory interactions in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome using joint symbolic dynamics. *Computing in Cardiology*. 38. 41-44.
31. Martin Pinto. (Marzo 1965). La iniciación del trabajo de parto y su control hormonal acción oxitocina del 14 alfa estradiol y efecto inhibitor de la progesterona. *GINEC Y OBSTET.* , XI, 55-72. 15 Febrero 2019, De Sociedad Peruana de Ginecología y Obstetricia Base de datos.
32. Parkington, H. C. P., Stevenson, J. S., Tonta, M. A. T., Paul, J. P., Butler, T. B., Maiti, K. M., . . . Smith, R. S. (2014, 17 junio). Diminished hERG K⁺ channel activity facilitates strong human labour contractions but is dysregulated in obese women. *Nature Communications*, 5(4108), 1–8. Recuperado de <https://www.nature.com/ncomms/>
33. Gao, Lu & H Rabbitt, Elizabeth & Condon, Jennifer & Renthal, Nora & M Johnston, John & A Mitsche, Matthew & Chambon, Pierre & Xu, Jianming & W O'Malley, Bert & R Mendelson, Carole. (2015). Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *The Journal of clinical investigation*. 125. 10.1172/JCI78544.
34. Bhogal, K. B., & Reinhard, J. R. (2010, julio). Maternal and fetal heart rate confusion during labour. *British Journal of Midwifery*, 18(7), 424–428. Recuperado de <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/bjom.2010.18.7.48781>
35. Escalante-Gaytán, Jorge & Reyes-Lagos, José & Ángel Peña-Castillo, et al. (2018). Associations of Immunological Markers and Anthropometric Measures with Linear

and Nonlinear Electrohysterographic Parameters at Term Active Labor. *Advances in Neuroimmune Biology*. 7. 27-36. 10.3233/NIB-170127.

36. Khandoker, A. H. K., Schulz, S. S., Kimura, Y. K., Palaniswami, M. P., & Voss, A. V. (2014). Investigating Maternal-Fetal Heart Rate Coupling by High Resolution Joint Symbolic Dynamics. *Computing in Cardiology*, 41(sn), 441–444.
37. Catelazo, L. C. A. Dr. (2009). Sufrimiento fetal. Causas. Conducta a seguir. *Ginecología y Obstetricia de México*, 77(1), 114–120. Recuperado de www.revistasmedicasmexicanas.com.mx
38. Reyes-Lagos, J. J., Ledesma-Ramírez, C. I., Pliego-Carrillo, A. C., Peña-Castillo, M. Á., Echeverría, J. C., Becerril-Villanueva, E., Pacheco-López, G. (2018). Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1437(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/nyas.13860>
39. University of Utah Health Care, HCA Healthcare, IASIS Healthcare, Intermountain Healthcare, March of Dimes, Utah Chapter, & Utah Department of Health. (2014). Qué hacer después de un nacimiento prematuro. Una Guía para las Familias. Utah Women & Newborns Quality Collaborative, 1–16. Recuperado de <https://mihp.utah.gov/uwnqc>
40. Who.int. (2020). Nacimientos prematuros. [online] Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> [Accessed 15 Jan. 2020].
41. Rellan, S. R. R., García, C. G. D. R., & Aragón, M. P. A. G. (2008). El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*, -(8), 68–77. Recuperado de www.aeped.es/protocolos/
42. Monica Healthcare Limited. (2007). Monica AN24 Reference Operator Manual.
43. Ahsan H. Khandoker, Haitham M. Al-Angari, Andreas Voss, Steffen Schulz, Yoshitaka Kimura (2019) Quantification of maternal-fetal cardiac couplings in normal and abnormal pregnancies applying high resolution joint symbolic dynamics, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 17, 1, 802-813, mbe-17-01-042
44. S. Reulecke et al., Study of impaired cardiovascular and respiratory coupling during orthostatic stress based on joint symbolic dynamics, *Medical Engineering and Physics* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2018.08.006>
45. Voss, A., et al. Linear and nonlinear interaction analyses of heart rate and blood pressure in pregnancy induced hypertension. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE, 17-21 Sept. 2003. 252-255 Vol.1.
46. Khandoker A.H.; Schulz S.; Al-Angari H.M.; Voss A.; Kimura Y. “Alterations in Maternal–Fetal Heart Rate Coupling Strength and Directions in Abnormal Fetuses”. *Front. Physiol.* Vol 10, pp 482, 2009.

47. Van Leeuwen P.; et al, “ Influence of paced maternal breathing on fetal-maternal heart rate coordination”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, pp. 13661–13666,2009.
48. Van Leeuwen P, et al, “Aerobic Exercise during Pregnancy and Presence of Fetal-Maternal Heart Rate Synchronization”. *PLoS ONE* vol. 9, no. 8, 2014.
49. Sherman, D.J.; et al, “Characteristics of Maternal Heart Rate Patterns During Labor and Delivery”, *Obstet. Gynecol*: Vol. 99 , no. 4, pp. 542-547, Abril,2002.
50. Howell, E. A., et al. “Differences in Morbidity and Mortality Rates in Black, White, and Hispanic Very Preterm Infants Among New York City Hospitals”, *JAMA pediat.*, vol. 172, no.3, pp 269–277. 2018.
51. Suga, A., Uruguchi, M., Tange, A. et al. Cardiac interaction between mother and infant: enhancement of heart rate variability. *Sci Rep*, 9, 2019 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56204-5>

14. Anexos

ANEXO I

Códigos de Matlab

```
%% Cortes de Tiempo
RR_mat=importdata('S21true_BtB_MRR.txt');
RR_fet=importdata('S21true_BtB_FRR.txt');
[x,y]=size(RR_mat);
[a,b]=size(RR_fet);
for i=1:x
    RR_mat(i,1)=(RR_mat(i,1)/60/1000);
end
for i=1:a
    RR_fet(i,1)=(RR_fet(i,1)/60/1000);
end
cont=1;
for i=1:x
    if RR_mat(i,1)>9.9 && RR_mat(i,1)<15.02
        rrmat(cont)=RR_mat(i,2);
        cont=cont+1;
    end
end
cont=1;
for i=1:a
    if RR_fet(i,1)>9.9 && RR_fet(i,1)<15.02
        rrfet(cont)=RR_fet(i,2);
        cont=cont+1;
    end
end
save('s21fet.mat','rrfet');
save('s21mat.mat','rrmat');

%% INTERPOLACION
close all
clear all
fet=load('s6fet.mat');
mat=load('s6mat.mat');
rfet=fet.fet;
rmat=mat.mat;
fofet=length(rfet)/300;
fomat=length(rmat)/300;
[p,q]=rat(5/fofet);
[r,s]=rat(5/fomat);
rrfet=resample(rfet,p,q);
rrmat=resample(rmat,r,s);
save('s2rrfet.mat','rrfet')
save('s2rrmat.mat','rrmat')

%% Simbolizacion y contruccion de matrices de probabilidad de aparición
clear all
close all
fet=load('s1fet.mat');
mat=load('s1mat.mat');
rfet=fet.rfet;
rmat=mat.rmat;
```

```

xax=[0:.2:100];
figure, plot(xax,rfet, '.',xax,rmat,'*');
xlabel('Muestras'),ylabel('Tiempo ms');
legend('Intervalo RRFetal','Intervalo RR Materno');

%% simbolizacion
% La regla de transformacion genera un 1 si el intervalo es mayor, un
cero si es menor o igual
rmat=round(rmat);
rfet=round(rfet);

for i=1:(length(rfet)-1)
    if rfet (i+1)<rfet(i)
        sf(i)=0;
    else
if rfet(i+1)> rfet(i)
        sf(i)=1;
    else
sf(i)=0;
        end
    end
end
for i=1:(length(rmat)-1)
    if rmat (i+1)<rmat(i)
        sm(i)=0;
    else
if rmat(i+1)> rmat(i)
        sm(i)=1;
    else
sm(i)=0;
        end
    end
end

%% cuantificacion
% Corrimiento de la señal de uno en uno haciendo ventanas de tres en tres
% la señal fetal columnas-contador i
% la señal materna filas-contador j
for i=1:length(sf)-2
    for j=0:2
        binf(i,j+1)=sf(i+j);
        binm(i,j+1)=sm(i+j);
    end
end
pi=num2str(binf);
pj=num2str(binm);
pi=bin2dec(pi);
pj=bin2dec(pj);

%% cuantificacion de matriz de distribucion
matdis=zeros(8,8);
pi=pi+1;
pj=pj+1;
for i=1: length(pi)
    matdis(pi(i),pj(i))=matdis(pi(i),pj(i))+1;
end
figure, bar3(matdis);

```

```

%% probabilidad de aparicion
matdispa=matdis/(64);
%% Probabilidad de aparicion normalizada
matdisnorm=matdispa/(sum(sum(matdis))/64);
figure, bar3(matdispa);
figure, bar3(matdisnorm);
% xlswrite('Md_TPs1.xls',matdis)
% xlswrite('Mdpa_TPs1.xls',matdispa)
% xlswrite('Mdno_TPs1.xls',matdisnorm)

%%Visualizacion y Calculo de Variables Simbolicas
%% Impresion de Graficas
matrices(:,:,1)=xlsread('Md_TPs1c.xls');
matrices(:,:,2)=xlsread('Md_TPs2c.xls');
matrices(:,:,3)=xlsread('Md_TPs3c.xls');
matrices(:,:,4)=xlsread('Md_TPs4c.xls');
matrices(:,:,5)=xlsread('Md_TPs5c.xls');
matrices(:,:,6)=xlsread('Md_TPs6c.xls');
matrices(:,:,7)=xlsread('Md_TPs7c.xls');
matrices(:,:,8)=xlsread('Md_TPs8c.xls');
matrices(:,:,9)=xlsread('Md_TPs9c.xls');
matrices(:,:,10)=xlsread('Md_TPs10c.xls');
matrices(:,:,11)=xlsread('Md_TPs11c.xls');
matrices(:,:,12)=xlsread('Md_TPs12c.xls');
matrices(:,:,13)=xlsread('Md_TPs13c.xls');
matrices(:,:,14)=xlsread('Md_TPs14c.xls');
matrices(:,:,15)=xlsread('Md_TPs15c.xls');
matrices(:,:,16)=xlsread('Md_TPs16c.xls');
matrices(:,:,17)=xlsread('Md_TPs17c.xls');
matrices(:,:,18)=xlsread('Md_TPs18c.xls');
matrices(:,:,19)=xlsread('Md_TPs19c.xls');
matrices(:,:,20)=xlsread('Md_TPs20c.xls');
matrices(:,:,21)=xlsread('Md_TPs22c.xls');
matrices(:,:,22)=xlsread('Md_TPs23c.xls');
matrices(:,:,23)=xlsread('Md_TPs24c.xls');
DatosR=matrices(:,:,2:23);
matrices(:,:,1)=xlsread('Mdno_TPs1c.xls');
matrices(:,:,2)=xlsread('Mdno_TPs2c.xls');
matrices(:,:,3)=xlsread('Mdno_TPs3c.xls');
matrices(:,:,4)=xlsread('Mdno_TPs4c.xls');
matrices(:,:,5)=xlsread('Mdno_TPs5c.xls');
matrices(:,:,6)=xlsread('Mdno_TPs6c.xls');
matrices(:,:,7)=xlsread('Mdno_TPs7c.xls');
matrices(:,:,8)=xlsread('Mdno_TPs8c.xls');
matrices(:,:,9)=xlsread('Mdno_TPs9c.xls');
matrices(:,:,10)=xlsread('Mdno_TPs10c.xls');
matrices(:,:,11)=xlsread('Mdno_TPs11c.xls');
matrices(:,:,12)=xlsread('Mdno_TPs12c.xls');
matrices(:,:,13)=xlsread('Mdno_TPs13c.xls');
matrices(:,:,14)=xlsread('Mdno_TPs14c.xls');
matrices(:,:,15)=xlsread('Mdno_TPs15c.xls');
matrices(:,:,16)=xlsread('Mdno_TPs16c.xls');
matrices(:,:,17)=xlsread('Mdno_TPs17c.xls');
matrices(:,:,18)=xlsread('Mdno_TPs18c.xls');
matrices(:,:,19)=xlsread('Mdno_TPs19c.xls');
matrices(:,:,20)=xlsread('Mdno_TPs20c.xls');
matrices(:,:,21)=xlsread('Mdno_TPs22c.xls');

```

```

matrices(:,:,22)=xlsread('Mdno_TPs23c.xls');
matrices(:,:,23)=xlsread('Mdno_TPs24c.xls');
DatosNo=matrices(:,:,2:23);
c=length(DatosR);
for i=1:c
    figure, bar3(DatosR(:,:,i)),colormap cool;
    title({'Matriz de distribución Sujeto #',num2str(i)};'Trabajo de
Parto'})
    set(gca,'XTickLabel',{'000'; '001'; '010'; '011'; '100'; '101';
'110'; '111'})
    set(gca,'YTickLabel',{'000'; '001'; '010'; '011'; '100'; '101';
'110'; '111'})
    figure, bar3(DatosNo(:,:,i)),colormap cool;
    title({'Matriz de distribución Normalizada Sujeto
#',num2str(i)};'Trabajo de parto'})
    set(gca,'XTickLabel',{'000'; '001'; '010'; '011'; '100'; '101';
'110'; '111'})
    set(gca,'YTickLabel',{'000'; '001'; '010'; '011'; '100'; '101';
'110'; '111'})
end
%% cálculo de Variables Simbolicas
% Entropía de Shannon
% Es necesario hacer un Reshape de la matriz
for i=1:c
    Vec(:,:,i)=reshape(DatosNo(:,:,i),1,64);
end
for i=1:c
for j=1:length(Vec)
    s(1,j,i)=-(Vec(1,j,i)*(log(Vec(1,j,i))));
end
end
    shannon_en=sum(s,'omitnan'); %AVOID NAN
    se=reshape(shannon_en,c,1);
%Diagonal simetrica
% el reshape acomoda los valores por columnas hacia abajo
% la diagonal simetrica son las posiciones separadas cada 9 valores
ds=zeros(c,1);
for i=1:c
    cont=9;
for j=1:cont:length(Vec)
    ds(i,1)=ds(i,1)+Vec(1,j,i);
end
end
%Diagonal antisimetrica
% el reshape acomoda los valores por columnas hacia abajo
% la diagonal simetrica son las posiciones separadas cada 7 valores
das=zeros(c,1);
for i=1:c
    cont=7;
for j=8:cont:length(Vec)
    das(i,1)=das(i,1)+Vec(1,j,i);
end
end
%desviacion estandar
desvest(:,1)=std(Vec);

Valores=[se ds das desvest]

```

ANEXO II

Tabla I: Resultados de las variables Simbólicas, por participante en Tercer trimestre de embarazo

S	JSDshannon	SumDs	SumDa	sdv
1	3.834345	0.146960	0.14629259	0.0125066
2	3.406894	0.208416	0.20173681	0.0227543
3	3.874155	0.168336	0.13827655	0.0112470
4	3.828246	0.134936	0.12625251	0.0130411
5	3.794955	0.164328	0.15297261	0.0136706
6	3.842694	0.139612	0.13627255	0.0121480
7	3.851296	0.130260	0.14629259	0.0118074
8	3.799387	0.182364	0.13493654	0.0133455
9	3.853073	0.159652	0.14228457	0.0122981
10	3.861542	0.154308	0.14829659	0.0114220
11	3.843999	0.106880	0.16967268	0.0127144
12	3.910948	0.124248	0.15631263	0.0108821
13	3.800487	0.140280	0.18837675	0.0127727
14	3.888961	0.139612	0.15698063	0.0111159
15	3.899873	0.150300	0.13159653	0.0111636
16	3.895567	0.142284	0.13159653	0.0108750
17	3.892936	0.123580	0.12625251	0.0113498
18	3.822144	0.152304	0.17301269	0.0128264
19	3.907879	0.122244	0.15631263	0.0109016
20	3.853201	0.154976	0.16366065	0.0120878
21	3.807836	0.126920	0.14762859	0.0135655
22	3.919843	0.134936	0.16232465	0.0106239

Tabla II: Resultados de las variables simbólicas por participante en Trabajo de Parto

S	Shannon	SumDs	SumDa	sdv
1	3.56917604	0.2010688	0.1743487	0.01951964
2	3.42793019	0.19706079	0.28056112	0.02150842
3	3.47949229	0.16900468	0.18770875	0.0197609
4	3.53528535	0.19438878	0.20440882	0.01832983
5	3.53244224	0.20307281	0.21643287	0.01950839
6	3.38622665	0.21175685	0.2237809	0.02215758
7	3.5344247	0.1496326	0.17835671	0.01884164
8	3.57236518	0.17635271	0.18704075	0.01794478
9	3.455793	0.18036072	0.21910488	0.02053294
10	3.47196815	0.18236473	0.16499666	0.02084857
11	3.43454983	0.19772879	0.22110888	0.02175758
12	3.3830942	0.17702071	0.22110888	0.02281869
13	3.41521956	0.20708083	0.22845691	0.02150743
14	3.53695133	0.17368069	0.18904476	0.01903314
15	3.57460739	0.17100868	0.21710087	0.01878253
16	3.43648085	0.16766867	0.16833667	0.02084925
17	3.51772127	0.17167669	0.20708083	0.02008126
18	3.52658862	0.15163661	0.17969272	0.01953378

19	3.53748646	0.19238477	0.20975284	0.01978777
20	3.36546584	0.21843687	0.25718103	0.02416287
21	3.44151773	0.18436874	0.17702071	0.02132952
22	3.52847309	0.17100868	0.22244489	0.01853503

Tabla Resultados de las pruebas estadísticas de las JSD1- JSD64 (Probabilidad de aparición de cada dupla de códigos)

	Media		Desviación estándar		Error en la desviación estándar	
	TT	TP	TT	TP	TT	TP
JSD 1	0.0346	0.1010	0.0217	0.014	0.004643	0.0031
JSD 2	0.04257	0.02432	0.007703	0.003855	0.001642	0.0008
JSD3	0.01175	0.001518	0.003953	0.001075	0.0008427	0.0002
JSD4	0.03969	0.02423	0.006808	0.005505	0.001451	0.0011
JSD5	0.04321	0.02411	0.0082	0.0044	0.001766	0.0009
JSD6	0.009048	0.001306	0.003205	0.001061	0.000683	0.0002
JSD7	0.04236	0.02329	0.008289	0.003847	0.001767	0.0008
JSD8	0.02529	0.079777	0.01476	0.01344	0.003147	0.0028
JSD9	0.02053	0.5326	0.009632	0.007442	0.002054	0.0015
JSD10	0.02836	0.01269	0.006177	0.003285	0.001317	0.0007
JSD 11	0.007500	0.001032	0.003336	0.0009828	0.0007113	0.0002
JSD 12	0.02784	0.01360	0.005602	0.002808	0.001194	0.0005
JSD13	0.02797	0.01297	0.006520	0.003171	0.001390	0.0006
JSD14	0.006285	0.0006376	0.002462	0.0006346	0.0005250	0.0001
JSD15	0.02593	0.01397	0.005230	0.002987	0.001115	0.0006
JSD16	0.01725	0.04190	0.006679	0.006915	0.001424	0.0014
JSD17	0.006346	0.01300	0.004153	0.003861	0.0008853	0.0008
JSD18	0.007834	0.003067	0.002873	0.001974	0.0006125	0.0004
JSD19	0.001852	0.0003644	0.001319	0.0004934	0.0002812	0.0001
JSD20	0.006801	0.003431	0.002392	0.002044	0.0005100	0.0004
JSD21	0.007469	0.003340	0.003496	0.001999	0.0007454	0.0004
JSD 22	0.001366	0.000212	0.001405	0.0004784	0.0002996	0.0001
JSD23	0.007135	0.003978	0.003136	0.001939	0.0006686	0.0004
JSD24	0.005223	0.01014	0.003090	0.003794	0.0006587	0.0008088
JSD25	0.01776	0.04555	0.007026	0.006842	0.001498	0.001459
JSD26	0.02198	0.01117	0.004511	0.002989	0.0009618	0.0006372
JSD27	0.007439	0.0004858	0.003094	0.0006578	0.0006597	0.0001402
JSD28	0.02171	0.01045	0.005615	0.002808	0.001197	0.0005987
JSD29	0.02326	0.01190	0.005693	0.003322	0.001214	0.0007082
JSD30	0.004828	0.0006984	0.001998	0.0008368	0.0004260	0.0001784
JSD 31	0.02283	0.01133	0.004807	0.003075	0.001025	0.0006556
JSD 32	0.01427	0.03501	0.004946	0.006596	0.001054	0.001406
JSD33	0.02201	0.05213	0.009027	0.006481	0.001925	0.001382
JSD34	0.02833	0.01418	0.005214	0.003600	0.001112	0.0007675
JSD35	0.008502	0.001123	0.002441	0.0007543	0.0005204	0.0001608

JSD36	0.02721	0.01342	0.005766	0.002965	0.001229	0.0006322
JSD37	0.02626	0.01470	0.005662	0.003618	0.001207	0.0007713
JSD38	0.006832	0.0005769	0.002781	0.0007229	0.0005928	0.0001541
JSD39	0.02432	0.01309	0.005959	0.003165	0.001271	0.0006747
JSD40	0.01864	0.04151	0.006035	0.007875	0.001287	0.001679
JSD41	0.002338	0.004797	0.001005	0.001720	0.0002142	0.0003668
JSD42	0.002793	0.001366	0.001298	0.001020	0.0002767	0.0002174
JSD43	0.0006680	9.109e-005	0.0005831	0.0002346	0.0001243	5.002e-005
JSD44	0.002459	0.001336	0.001575	0.001110	0.0003358	0.0002367
JSD45	0.003097	0.001761	0.001731	0.001021	0.0003692	0.0002177
JSD46	0.0003644	3.036e-005	0.0006430	0.0001424	0.0001371	3.036e-005
JSD47	0.002824	0.001063	0.001569	0.001044	0.0003345	0.0002226
JSD48	0.001913	0.003613	0.001691	0.001658	0.0003605	0.0003534
JSD49	0.01688	0.04457	0.007524	0.005857	0.001604	0.001249
JSD50	0.02423	0.01227	0.005954	0.002504	0.001269	0.0005339
JSD51	0.005799	0.0006073	0.002651	0.0007688	0.0005652	0.0001639
JSD52	0.02204	0.01175	0.004133	0.002302	0.0008812	0.0004907
JSD53	0.02475	0.01157	0.004797	0.003074	0.001023	0.0006554
JSD54	0.005344	0.0004251	0.001923	0.0006026	0.0004100	0.0001285
JSD55	0.02144	0.01151	0.004455	0.003259	0.0009497	0.0006948
JSD56	0.01360	0.03389	0.004780	0.005517	0.001019	0.001176
JSD57	0.01260	0.04123	0.006575	0.01393	0.001402	0.002969
JSD58	0.01700	0.01048	0.005603	0.004418	0.001195	0.0009420
JSD59	0.005040	0.0006376	0.002218	0.0005247	0.0004728	0.0001119
JSD60	0.01536	0.009565	0.004986	0.003567	0.001063	0.0007605
JSD61	0.01709	0.009868	0.005319	0.004628	0.001134	0.0009866
JSD62	0.004433	0.0002125	0.001494	0.0004784	0.0003186	0.0001020
JSD63	0.01631	0.009625	0.004726	0.003354	0.001008	0.0007150
JSD64	0.01114	0.03328	0.006832	0.01038	0.001457	0.002213