

Análisis de entropía de fase de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y del segmento QT en fetos durante el trabajo de parto a término y pretérmino

H. Romero-Morales¹, L. V. Sandoval-Luna², H. Mendieta-Zerón³, E. A. Abarca-Castro⁴ y J. J. Reyes-Lagos^{5*}

¹ Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro), Guerrero, México

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), Estado de México, México.

⁴ Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, Estado de México, México.

⁵ Centro de Investigaciones Multidisciplinarias en Educación (CIME), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), Estado de México, México.

*jjreyes@uaemx.mx

Resumen

Los partos pretérminos son un problema de salud pública importante en México y Latinoamérica por ello es necesario el desarrollo de nuevas técnicas de monitoreo de la condición del feto prematuro y del diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este estudio fue explorar cambios en la dinámica cardíaca fetal a través de herramientas como la entropía de fase de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el análisis QT del electrocardiograma en fetos prematuros y a término.

Se realizó un doble análisis utilizando electrocardiogramas fetales (ECGf) obtenidos de señales transabdominales en mujeres durante el trabajo de parto en fase activa. Las mujeres se clasificaron en trabajo de parto a término (>37 semanas de gestación, n=8) y mujeres en trabajo de parto a pretérmino (<37 SDG, n=5). Se analizaron características del ECGf (segmento QT) y se calculó la entropía de fase (PhEn) de las señales que corresponden a los segmentos entre las ondas R del ECGf (RR). Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) únicamente en la PhEn entre los fetos a término (0.9030 ± 0.0084) y pretérmino (0.8987 ± 0.0096).

Nuestros resultados sugieren que existen cambios en las características no lineales de la dinámica cardíaca en fetos prematuros respecto a los fetos a término, lo que posiblemente está relacionado con alteraciones en la modulación autonómica cardíaca fetal y que provocaría repercusiones en su calidad de vida en el largo plazo.

Palabras clave: Desarrollo humano, Entropía de fase, Segmento QT, Trabajo de parto pretérmino, Variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal.

1. Introducción

La incidencia de la mortalidad neonatal en América Latina sigue siendo una de las más altas del mundo, en 2016 se registraron 9.2 muertes de neonatos por cada 1000 nacidos [1], sin mencionar que la tasa de mortalidad materna también es elevada: 77 muertes maternas por cada 100,000 según datos del 2013 [2].

Los partos a pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) son un problema de salud pública en el área obstétrica. Cada año nacen 15 millones de neonatos antes de llegar a las 37 semanas de gestación y aproximadamente 1 millón mueren por complicaciones en el parto [3], aunado a que se han demostrado diversas afecciones propias de esta población como enterocolitis necrotizante, retinopatía, complicaciones cardiorrespiratorias, deficiencias visuales y auditivas y complicaciones en el desarrollo neurológico [4], lo que convierte a los nacidos a pretérmino en una población vulnerable y susceptible a diferentes padecimientos.

Durante la embriogénesis humana, el corazón comienza a desarrollarse aproximadamente en la cuarta semana de gestación, en esta etapa, el corazón presenta movimientos peristálticos, los cuales son reemplazados por una contracción coordinada e iniciada por el nódulo sinoatrial (SA) el cual conduce la actividad eléctrica a través de los demás componentes del sistema de conducción cardíaco. El corazón primitivo carece de inervación autonómica y a pesar de que el desarrollo de la inervación cardíaca ha sido sujeto de investigaciones extensas, el proceso que gobierna el desarrollo normal del sistema nervioso autónomo cardíaco todavía es desconocido [5].

El uso de la electrocardiografía fetal no invasiva para el monitoreo continuo durante el trabajo de parto es una alternativa prometedora, la cual, en comparación con las técnicas más convencionales; como lo es el monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal por ultrasonido Doppler, que permite analizar la morfología del electrocardiograma fetal [6].

El intervalo QT representa la duración de la repolarización ventricular y ha sido ampliamente estudiado tanto en población adulta como en el feto, lo que proporciona información adicional en la condición fisiológica fetal [7] [8]. Por otro lado, el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) ha sido un parámetro estudiado ampliamente en adultos y se ha demostrado que es un indicador del estado del Sistema nervioso Autónomo (SNA) [9], ya que las modulaciones del SNA influyen directamente en el ritmo cardíaco y es responsable de proveer la capacidad adaptativa del corazón [10].

La VFC ha sido evaluado mediante métodos lineales tradicionales con muchas limitaciones debido a la complejidad inherente de la señal; en este trabajo se utilizó la entropía de fase (PhEn) probada para el procesamiento de señales fisiológicas y que ha demostrado tener una mayor capacidad discriminativa en comparación con otros índices de entropía [11] [12]. El objetivo de este estudio fue explorar cambios en la dinámica cardíaca fetal a través de herramientas como la entropía de fase de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y el análisis QT del electrocardiograma en fetos prematuros ya término. La hipótesis planteada es que existen diferencias en la dinámica cardíaca fetal entre las condiciones de pretérmino (PT) y a término (T).

2. Metodología

2.1 Población de estudio y adquisición de señales

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal. Se analizaron señales de electrocardiogramas fetales extraídas de registros transabdominales de 8 participantes durante el trabajo de parto activo a término (> 37 SG, T) y de 5 participantes con trabajo de parto activo prematuro (<= 37 SG, PT) atendidas en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, Toluca, Estado de México y bajo consentimiento informado respetando las normas éticas de la Declaración de Helsinki, más precisamente en los puntos 6, 7, 9, 11, 12 de los principios generales, 16, 17, 18 de los riesgos, costos y beneficios, punto 23 del comité de ética de investigación y los puntos 24, 25 de privacidad y confidencialidad; en conjunta aprobación del comité de ética de dicho hospital donde fueron realizados los estudios.

El registro de los datos se realizó con un monitor materno-fetal Monica AN24® (Monica Healthcare, Reino Unido) el cual consiste en un dispositivo portátil inalámbrico que se conecta a cinco electrodos

desechables colocados en diferentes zonas del abdomen de la mujer gestante durante el trabajo de parto activo.

2.2 Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca Fetal (VFCF)

Para el análisis de los intervalos RR fetales se utilizó la herramienta de visualización de las señales abdominales del software Monica DK® (Monica Healthcare, Reino Unido) y para cada señal PT y T se seleccionaron 2 intervalos RR de cinco minutos de acuerdo con la ausencia o presencia de la actividad uterina, lo que generó 4 subclasificaciones para los intervalos RR: pretérmino con presencia de actividad uterina (PT-P), pretérmino con ausencia o poca actividad uterina (PT-A), término con presencia de actividad uterina (T-P) y término con ausencia o poca actividad uterina (T-A).

El tratamiento de las señales de la VFCF se hizo mediante un análisis no lineal para la medición de la complejidad de la señal, específicamente la entropía de fase (PhEn), que corresponde a un nuevo método de entropía para señales discretas que se basa en la cuantificación de la distribución de la señal en un plano diferencial de segundo orden en un espacio de fase de dos dimensiones (SODP por sus siglas en inglés) [11].

Para el presente trabajo se siguió el procedimiento desarrollado por Rohila y Sharma en donde es necesario establecer las series $X[n]$ y $Y[n]$ construidas a partir de la señal original para la creación del SODP de las señales de RR [11], estas series se definen como:

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

$$X[n] = RR[n + 1] - RR[n] \quad (2)$$

Después se cuantificó el ángulo de inclinación de cada punto con respecto al origen ($\theta[n]$) para el cálculo de la PhEn el SODP es dividida en k sectores con una medida angular de $2\pi/k$ cada uno y para cada sector se obtiene la sumatoria de los ángulos de cada punto que contiene, como se muestra en la siguiente fórmula:

$$S_{\theta}[i] = \sum_{j=1}^{N_i} \theta[j] \quad (3)$$

Donde $i=1,2,3,\dots,k$ y N_i es el número de cada punto en el sector i .

La probabilidad de distribución $p(i)$ de grados en cada sector k se calculó de la siguiente forma:

$$p(i) = \frac{S_{\theta}}{\sum_{j=1}^i S_{\theta}} \quad (4)$$

Y la entropía de fase se obtuvo mediante el cálculo de la entropía de Shannon de la distribución $p(i)$:

$$PhEn = -\frac{1}{\log k} \sum_{i=1}^k p(i) \log p(i) \quad (5)$$

Valores altos de PhEn indican menor compresibilidad en las series de tiempo, característica de los sistemas complejos. El algoritmo para el cálculo de la entropía de fase fue hecho en el entorno de desarrollo de Matlab® (MathWorks Ink., Natick, Massachusetts, EE. UU.) y se procesaron las señales para valores de k desde 2 hasta 50.

2.3 Análisis QT y QT corregido

El análisis QT se realizó a través del software Monica DK, Monica Healthcare, Reino Unido. A partir de las señales transabdominales, se procedió a extraer el electrocardiograma fetal (ECGf) completo para las condiciones de T y PT. Posteriormente se realizó un promediado con diferentes valores de longitud de las señales electrocardiográficas ($1436 < n < 5000$ complejos QRS) con el propósito de obtener una morfología promedio de un electrocardiograma. Finalmente, con el apoyo de un médico general, se realizó la detección manual de los puntos máximos de las ondas P, Q, R, S y T (Fig. 1). El intervalo QT fue calculado automáticamente por el software en función de los puntos de detección manuales. El QT corregido (QTc) fue calculado utilizando la fórmula de Bazett (6).

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (6)$$

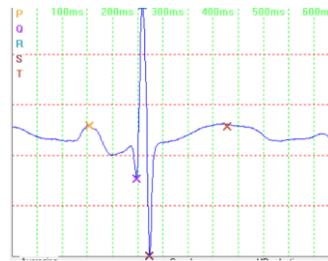


Fig. 1. Promedio de las ondas electrocardiográficas (n=5000 complejos QRS) localizando manualmente los puntos máximos de las ondas P, Q, R, S, y T

2.4 Análisis estadístico

Para ambos análisis de la PhEn se aplicó la prueba estadística no paramétrica de Mann-Whitney de una cola, con una significancia de $p \leq 0.05$ entre las condiciones PT-P y T-P y entre PT-A y T-A. Para el análisis QT y QT corregido se compararon las condiciones PT y T con la misma prueba estadística. Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPad Prism versión 8.0.2 para Windows. (GraphPad Software, La Jolla, CA, EE. UU.)

3. Resultados y Discusión

3.1 Población de estudio

La Tabla 1 muestra los valores promedio de algunas características clínicas de los dos grupos principales de estudio empleados para ambos análisis presentados en este trabajo.

Tabla 1: Características clínicas promedio de los participantes en las condiciones a término (T) y pretérmino (PT)

Descripción	PT	T
Semanas de Gestación por Ultrasonido (SDG, US)	31.7±1.3	38.9±1.3
Edad (años)	21.8±4.8	22.3±3.4
Índice de Masa Corporal materno (kg/m ²)	23.5±1	22.8±2.5
Talla del Recién Nacido (cm)	39.2±7.7	50.5±1
Peso del Recién Nacido (kg)	1.8±0.5	3.4±0.3

3.2 Entropía de Fase (PhEn)

La Fig. 2 muestra ejemplos representativos de los SODP que corresponden a la señal RR fetal PT-P y otra T-P donde es posible apreciar visualmente diferencias en la distribución de las señales.

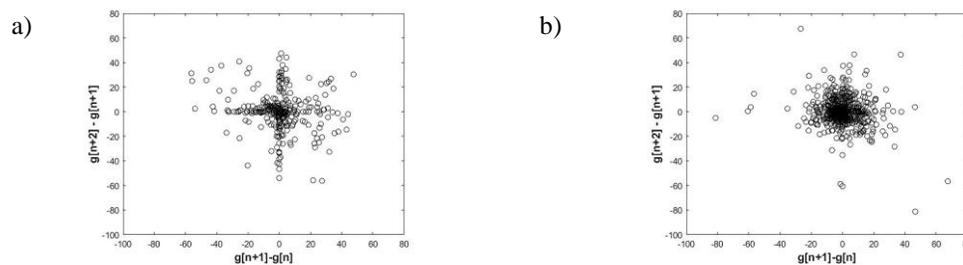


Fig. 2. Plano diferencial de segundo orden (SODP) a) para una señal que corresponde a la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca Fetal (VFCF) de un feto a durante el trabajo de parto a pretérmino y con presencia de actividad uterina (PT-P), mientras que b) corresponde a la VFCF de un feto durante el trabajo de parto a término con presencia de actividad uterina (T-P).

Se obtuvieron los resultados de PhEn para las señales de acuerdo con los valores del parámetro k estudiados ($2 \leq k \leq 50$) para cada grupo. La Fig. 3 muestra los resultados de los promedios de entropía de fase para una $k=8$.

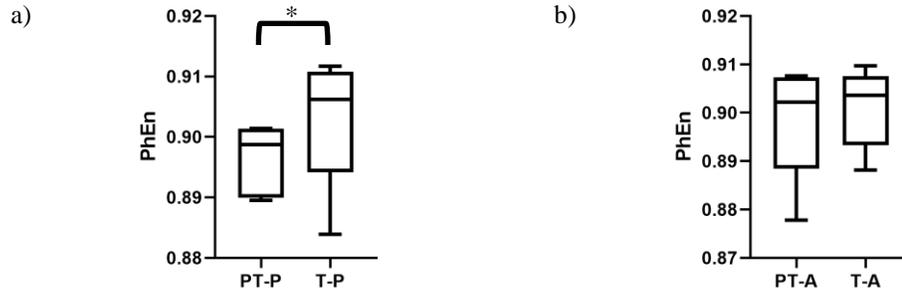


Fig. 3. Promedios de la entropía de fase para un valor de $k=8$. a) comparación entre las condiciones de pretérmino con presencia de actividad uterina (PT-P) y término con presencia de actividad uterina (T-P), y en b) comparación entre las condiciones pretérmino con ausencia o poca actividad uterina (PT-A) y término con ausencia o poca actividad uterina (T-A). * $p<0.05$ entre PT-P y T-P de acuerdo con la prueba Mann-Whitney de una cola.

La Fig. 3 muestra que los valores promedios de PhEn son menores en PT-P con respecto a T-P, lo que sugiere una menor compresibilidad en las señales RR fetales para T-P (sistema complejo) en comparación con PT-P (sistema poco complejo). Los resultados indican que para $k=8$ existen diferencias estadísticas significativas ($p<0.05$) entre los valores promedios de PhEn para los grupos PT-P (0.9030 ± 0.0084) y T-P (0.8987 ± 0.0096).

3.3 Análisis QT y QT corregido

En la Fig. 4 a) y b) se presentan los promedios del intervalo QT y QTc, en pacientes PT y T, donde se observa una mayor distribución de los datos en los pacientes de término; sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en ambos grupos a) $p=0.13$ y b) $p=0.18$

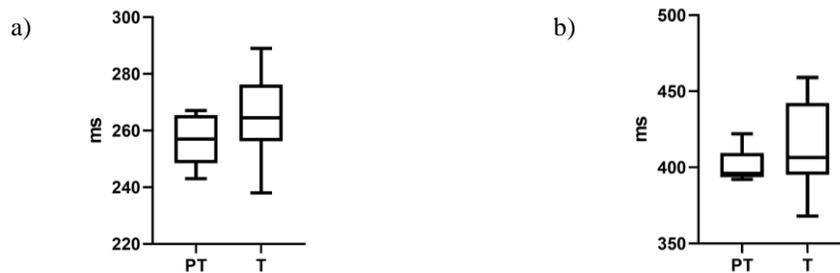


Fig. 4. Gráficas que corresponden a los promedios de los intervalos QT a) ($p=0.13$) y QT corregido b) ($p=0.18$) en las pacientes de trabajo de parto de pretérmino (PT) y de Término (T)

4. Conclusiones

Los resultados indican que en $k=8$ existen diferencias significativas ($p<0.05$) entre los dos grupos PT-P y T-P. Un estudio donde se empleó las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca para el monitoreo del SNA demostró que un incremento en la activación simpática es acompañado por una alta habilidad de

modulación parasimpática, el periodo cercano a la semana de término es caracterizada por periodos de esfuerzo respiratorio fetal, así como un periodo de maduración del SNA, esto reflejado en la complejidad de las series RR fetales [11] por lo que una menor PhEn en la población a pretérmino (sistema poco complejo) podría estar asociado a una falta de madurez en el SNA.

La información que provee el análisis de las fluctuaciones cardíacas durante el trabajo de parto es un proceso que involucra estrés para el feto, en donde se enfrenta a una serie de eventos fisiológicos en el entorno uterino, indica la capacidad autonómica del feto para la regulación de la frecuencia cardíaca. [13]

De acuerdo con la investigación científica, el niño prematuro presenta de manera frecuente manifestaciones de tipo fisiológica, morfológica y funcional que son características propias de la inmadurez y son elementos que predisponen al recién nacido a presentar diferentes complicaciones de tipo precoz o tardío [14]. Son frecuentes las repercusiones en el neurodesarrollo [15] que van a interferir de forma directa en su ciclo vital afectando su desarrollo en términos de salud, calidad de vida y libertad de agencia [16].

En un estudio realizado sobre los efectos de la hipoxia intraparto sobre el intervalo QT fetal se observó un acortamiento significativo del intervalo QT (≤ 0.001) y del QTc ($P < 0.001$) entre el final y el inicio de la hipoxia [8]. Dicho resultado se asoció a un menor aporte de oxígeno en el grupo pretérmino (PT), sin embargo, probablemente por el tamaño de la muestra no fue posible obtener diferencias. Lo anterior contrasta con un estudio realizado sobre la evaluación del intervalo QT fetal que utiliza tecnología de ECGf no invasiva, en donde se comparó los rangos de longitud del intervalo QT [6] y varían desde 149-339 ms [17].

Este trabajo realizó dos análisis uno lineal y otro no lineal con el fin de evaluar la dinámica cardíaca entre fetos durante el trabajo de parto a pretérmino y aquellos a término, solo se encontraron diferencias significativas entre ambas condiciones con la PhEn. La PhEn permite evaluar la complejidad de las señales RR fetales y el análisis QT como marcador de la morfología del ECGf y de la condición fetal. Ambos análisis podrían representar aplicaciones en la monitorización del bienestar fetal en el trabajo de parto. Nuestros resultados sugieren que existen cambios en las características no lineales de la dinámica cardíaca en fetos prematuros respecto a los fetos a término, lo que posiblemente está relacionado con alteraciones en la modulación autonómica cardíaca fetal y que provocarían repercusiones en su calidad de vida en el largo plazo.

La muestra empleada en este estudio exploratorio es pequeña, por lo que en estudios futuros se analizarán a un mayor número de participantes para confirmar la posible utilidad en la práctica clínica de la PhEn y el segmento QT.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de sus instituciones, a las Facultades de Medicina de la UAEMex y de la UAGro, así como a la UPIBI del IPN por las facilidades prestadas para llevar a cabo esta investigación, de igual forma al Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Saenz”, y no menos importante a las mujeres que participaron en este estudio.

Referencias

- [1] Grupo Interagencial de Naciones Unidas para la estimación de la mortalidad infantil, “Tasas de Mortalidad Neonatal en América Latina y el Caribe”, 2017. [En línea]. Available: <https://www.everywomaneverychild-lac.org/tasas-de-mortalidad-neonatal-en-america-latina-y-el-caribe/>. [Último acceso: 29 julio 2020].
- [2] W O. P. d. I. Salud, “Once países de América Latina y el Caribe registraron avances en la reducción de la mortalidad materna, según nuevo informe de la ONU”, 2014. [En línea]. Available: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9552:2014-11-countries-latin-america-caribbean-reduced-maternal-mortality-new-data-show&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Am%C3%A9rica%20Latina%20y%20el%20Caribe%20se%20encuentran%20entre%20la. [Último acceso: 29 julio 2020].
- [3] Organización Mundial de la Salud, “Nacimientos prematuros”, 2018. [En línea]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Cada%20a%C3%B1o%20nacen%20en%20el,complicaciones%20en%20el%20parto%201..> [Último acceso: 28 julio 2020].
- [4] L. Bennet, “Sex, drugs and rock and roll: tales from preterm fetal life”, *J. Physiol.*, vol. 6, no. 595, pp. 1865-1881, 2017.
- [5] A. Végh, “Part and Parcel of the Cardiac Autonomic Nerve System: Unravelling Its Cellular Building Blocks during Development.”, *JCDD.*, vol. 3, no. 3, p. 28, 2016.
- [6] J. Behar, “Evaluation of the fetal QT interval using non-invasive fetal ECG technology”, *Physiol. Meas.*, vol. 37, no. 9, pp. 1392-1403, 2016.
- [7] V. Izquierdo, “El intervalo QT, su origen e importancia del conocimiento de fórmulas para su medición en diferentes circunstancias clínicas”, *CorSalud.*, vol. 6, no 1, pp. 76-85, 2014.
- [8] M. A. Oudijk, “The effects of intrapartum hypoxia on the fetal OT Interval”, *BJOG.*, vol. 111, no. 7, pp. 656-660, 2004.
- [9] European Society of Cardiology & The North American Society of Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, *Eur. Heart J.*, no 17, pp. 354-381, 1996.
- [10] U. Shneider, B. Franziska, A. Schmidt, S. Nowack, A. Rudolph, E.-M. Doelcker, P. Schlattmann, T. Götz y D. Hoyer, “Developmental milestones of the autonomic nervous system revealed via longitudinal monitoring of fetal heart rate variability”, *PLoS One.*, vol. 7, no. 13, p. e0200799, 2018
- [11] A. Rohila y A. Sharma, “Phase Entropy: A new complexity measure for heart rate variability”, *Physiol. Meas.*, vol. 103205, no. 40, 2019.
- [12] J. J. Reyes-Lagos, et. al., “Phase Entropy Analysis of Electrohysterographic Data at the Third Trimester of Human Pregnancy and Active Parturition”, *Entropy.*, vol. 22, no. 798, 2020.
- [13] G. J. J. Warmerdam, et. al., “Detection rate of fetal distress using contraction-dependent fetal heart rate variability análisis”, *Physiol. Meas.*, vol. 025008, no. 39, p. 12, 2017.
- [14] A. Narberhaus y D. Segarra, “Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro”, *An. psicol.*, vol. 20, n° 2, pp. 317-326, 2004..
- [15] E. L. A. Villanueva, G. A. K. Contreras y C. M. Pichardo, “Perfil epidemiológico del parto prematuro”, *Ginecol Obstet Mex.*, vol. 76, no 9, pp. 542-548, 2008.
- [16] Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, “Informe sobre el Desarrollo Humano 2014: Desarrollo humano para todos”, PNUD, Washington, DC, 2014.
- [17] E. Huertas Tacchino, “Parto pretérmino: causas y medidas de prevención.”, *RPGO.*, vol. 63, no. 3, pp. 399-404, 2018.