

UNIVERSIDAD AUTONÓMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD CARDIORRESPIRATORIA MATERNA, EN
MUJERES CON PREECLAMPSIA Y MUJERES SANAS A TRAVÉS DE
MÉTODOS NO LINEALES BASADOS EN LA TEORÍA DE LA INFORMACIÓN”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA MÉDICA

PRESENTA:

P.L.B.M. ELIAS YOJAIRI PICHARDO CARMONA

DIRECTOR:

DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

REVISORES

E. EN O.B ISIDRO ROBERTO CAMACHO BEIZA

DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

M. EN ING. MARIANA ALVAREZ CARVAJAL

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; MARZO, 2022

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	5
1. Marco Teórico	7
1.1 Etiología y patología de la preeclampsia	7
1.2 Acoplamiento cardiorrespiratorio.....	10
1.3 Teoría de la información	15
1.4 Electrocardiografía y variabilidad cardíaca	18
1.5 Actividad cardíaca y respiratoria en la preeclampsia	21
2. Planteamiento del problema.....	23
3. Justificación.....	25
4. Objetivo General.....	27
5. Objetivos específicos	27
6. Hipótesis	27
7. Metodología.....	28
7.1 Descripción general	28
7.2 Adquisición del banco de señales.....	29
7.3 Acondicionamiento del banco de señales.....	33
7.4 Procesamiento algorítmico del banco de señales	37
7.5 Análisis estadístico.....	42
8. Resultados	43
8.1 Acondicionamiento del banco de señales.....	43
8.2 Procesamiento algorítmico del banco de señales	46
8.3 Análisis estadístico.....	47
9. Discusión.....	57
10. Conclusiones	62
11. Propuesta de aplicaciones clínicas y futuras investigaciones.....	63
12. Limitaciones	64
13. Consideraciones éticas.....	65
14. Anexo 1	66
15. Anexo 2.....	67
16. Anexo 3.....	69
17. Anexo 4.....	70
18. Anexo 5.....	70
19. Referencias	74

RESUMEN

La preeclampsia es una patología caracterizada por la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación combinada en algunos casos con otras disfunciones de órganos maternos. Específicamente, el acoplamiento cardiorrespiratorio (CRP) es un fenómeno fisiológico que refleja la interacción recíproca entre los sistemas de control autónomo y respiratorio, y ha sido un fenómeno fisiológico poco explorado en la preeclampsia. Adicionalmente, algoritmos de la teoría de la información han aportado información valiosa referente sobre el CRP en diferentes contextos fisiológicos y patológicos, por lo que es una herramienta valiosa para su aplicación en la patología preeclampsia desde la perspectiva del procesamiento digital de señales. Por lo que, el objetivo de esta investigación es evaluar el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres controles sanas y con diferentes niveles de severidad de preeclampsia por medio de métodos no lineales basados en la teoría de la información.

Se estudiaron tres grupos de mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz en Toluca de Lerdo durante el periodo de enero 2021 a febrero 2022, estos grupos son: preeclampsia sin criterios de severidad (PSC, n=11), preeclampsia con criterios de severidad (PCC, n=11) y mujeres controles sanas (C, n=11) entre las 37 a 42 semanas de gestación. A las participantes se les realizaron registros de electrocardiograma abdominal y respirograma (SRP) en una posición semi-fowler. A partir de dichas señales se calcularon las señales de intervalos R-R y de respiración a respiración (BB). La caracterización de las interacciones entre las señales RR y BB, así como RR y SRP se realizaron mediante métodos no lineales basados en la teoría de la información: entropía muestral cruzada (CrossSampen), entropía condicional (CondH), información mutua (MI) e información mutua de Rényi (MIR) cada uno aplicado a segmentos de análisis de 1,5 y 10 minutos de las señales.

A partir de los distintos análisis realizados se lograron encontrar significativas ($p < 0.01$) entre los grupos C vs. PCC (C: 7.4020 ± 0.3523 vs. PCC: 6.626 ± 0.7472) y (C: 0.4494 ± 0.1320 vs. PCC: 5.7250 ± 0.4942)

Los resultados obtenidos al final de este estudio sugieren que, en mujeres con preeclampsia y con criterios de severidad existe un posible desacoplamiento cardiorrespiratorio comparadas con mujeres control. Dicho desacoplamiento podría ser causado por las alteraciones autonómicas vagales introducidas por el estado patológico de la preeclampsia y el proceso inflamatorio subyacente que involucra la enfermedad.

ABSTRACT.

Preeclampsia is a pathology characterized by the presence of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation combined with other dysfunctions of maternal organs. Specifically, cardiorespiratory coupling (CRP) is a physiological phenomenon that reflects the reciprocal interaction between autonomic and respiratory control systems and has been an underexplored physiological phenomenon in preeclampsia. Additionally, information theory algorithms have provided valuable reference information on CRP in different physiological and pathological contexts, thereby they are a valuable tool for application in preeclampsia pathology from the perspective of digital signal processing. Therefore, the objective of this research is to evaluate cardiorespiratory coupling in healthy control women and with preeclamptic women with different levels of severity through nonlinear methods based on information theory.

We studied three groups of pregnant women treated at the Mónica Pretelini Sáenz Maternal Perinatal Hospital in Toluca de Lerdo during the period from January 2021 to February 2022, these groups are: preeclampsia without severity criteria (PSC, n=11), preeclampsia with criteria of severity (PCC, n=11) and healthy control women (C, n=11) between 37 to 42 weeks of gestation. Abdominal electrocardiogram and respirogram (SRP) recordings were performed on participants in a semi-Fowler position. From these signals, were calculated the R-R and breath-to-breath (BB) interval signals. The characterization of the interactions between the RR and BB signals, as well as RR and SRP, was performed using nonlinear methods based on information theory: cross-sample entropy (CrossSampen), conditional entropy (CondH), mutual information (MI) and Rényi mutual information (MIR) each applied to analysis segments of 1.5 and 10 minutes of the signals.

From the different analyses, we found significant differences ($p < 0.01$) between groups C vs PCC (C: 7.4020 ± 0.3523 vs PCC: 6.6260 ± 0.7472) and (C: 0.4494 ± 0.1320 vs PCC: 5.7250 ± 0.4942)

The results obtained at the end of this study suggest that, in women with preeclampsia and with severity criteria, there is a possible cardiorespiratory uncoupling compared to control women. Such uncoupling could be caused by vagal autonomic disturbances caused by the pathological state of preeclampsia and the underlying inflammatory process involved in the disease.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Etiología y patología de la preeclampsia

Los trastornos hipertensivos del embarazo (HDP, Fig.1) se clasifican en 4 categorías: hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia, las diferencias entre ellas es pieza clave para definir la etiología preecláptica. La hipertensión crónica se refiere a la presión arterial alta (>140/90 mmHg) anterior al embarazo, la mayoría de los casos de hipertensión crónica se deben a hipertensión esencial, generalmente acompañada de antecedentes familiares de hipertensión y, a menudo, de sobrepeso u obesidad. La hipertensión gestacional se define como el desarrollo de hipertensión arterial después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, es decir sin ninguna de las anomalías que definen la preeclampsia (1,2).

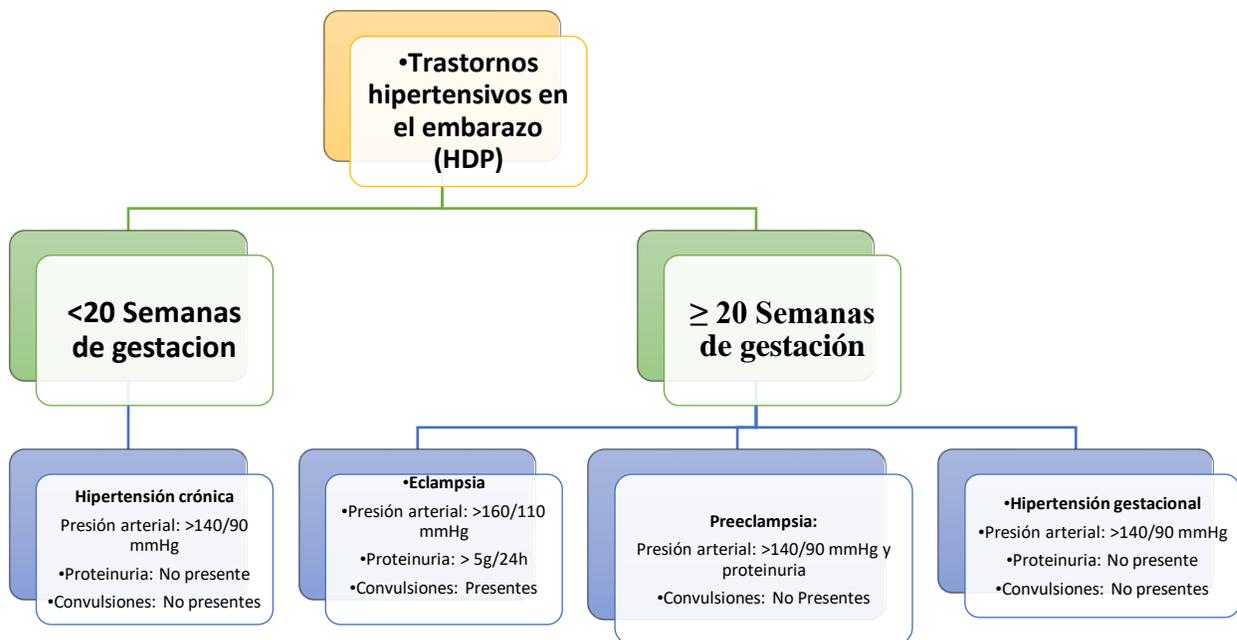


Fig.1. Clasificación de los trastornos hipertensivos en el embarazo (3,4).

Por su parte la preeclampsia se define como hipertensión presente después de 20 semanas de gestación combinada con proteinuria (> 300 mg / día) y otras disfunciones de órganos maternos, como insuficiencia renal, afectación hepática, complicaciones neurológicas o hematológicas, disfunción uteroplacentaria o restricción del crecimiento fetal. Finalmente, la eclampsia se define como la presencia de convulsiones y una presión arterial mayor a 160/110 mmHg en una mujer con preeclampsia antes, durante o después del trabajo de parto (1,2).

En una revisión extensa de la preeclampsia, se indica que esta patología afecta del 3 al 5% de los embarazos y se diagnostica tradicionalmente cuando una mujer embarazada presenta aumento de la presión arterial y proteinuria (5). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la preeclampsia es un problema de salud mundial cuya importancia clínica radica en su relación con la mortalidad y morbilidad materna-neonatal. Adicionalmente, cuando esta patología no es tratada apropiadamente, puede generar complicaciones graves como: eclampsia, ruptura del hígado, accidente cerebrovascular, edema pulmonar o insuficiencia renal, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y aumento del riesgo de depresión posparto, incluso se ha demostrado que hijos de mujeres preeclámplicas también pueden presentar complicaciones futuras que incluyen un mayor riesgo de displasia broncopulmonar y parálisis cerebral (5).

La causa de la preeclampsia no es clara, algunas mujeres están genéticamente predispuestas a desarrollar la enfermedad, además, la literatura indica que existe una predisposición que se atribuye a distintos factores hereditarios, sin embargo, nunca ha habido un consenso definitivo sobre la clasificación y los criterios de diagnóstico de los trastornos hipertensivos del embarazo desde la perspectiva genetista (1)

La predicción de la preeclampsia es un objetivo relevante en el ámbito médico, hasta ahora es un tema que se ha limitado principalmente a la distinción clínica entre mujeres preeclámplicas con y sin criterios de severidad (6), y al establecimiento de los factores de riesgo de la enfermedad; tales como hipertensión durante el

embarazo, enfermedad renal crónica, hipertensión, diabetes (tipo 1 o tipo 2), trastornos autoinmunitarios incluido el lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido y asociaciones sólidas con variantes genéticas implicadas en la trombofilia, la inflamación, el estrés oxidativo y el sistema renina-angiotensina (1,2,5,7,8).

Por lo anterior, múltiples estudios han buscado generar relaciones entre los distintos sistemas afectados por la preeclampsia con los signos que esta ocasiona sobre las pacientes y las complicaciones materno-fetales, un ejemplo de ello han sido estudios respecto a la relación existente entre la presión arterial y la función renal, sin embargo para establecer dicha relación en la práctica clínica son necesarios análisis sanguíneos de laboratorio para identificar posibles complicaciones; derivado de estos análisis en general el diagnóstico clínico requiere la presencia de hiperuricemia, pues se ha concluido que esta representa un signo importante en términos de sufrimiento fetal (5).

En resumen, actualmente existe una relación entre el grado de albuminuria y el resultado perinatal, pero pese a su uso clínico algunos estudios han demostrado que este signo de laboratorio aporta poco cuando se trata de pacientes con diversas formas de hipertensión; en consecuencia, desde 2014 la proteinuria ya no se requiere en la nueva definición, la preeclampsia proteinúrica y no proteinúrica son ahora dos categorías separadas (5,7).

De acuerdo con el estudio de (7), se encontró que dentro de un grupo de mujeres con preeclampsia con o sin criterios de severidad (tabla 1) es difícil predecir quiénes desarrollarán complicaciones maternas y fetales; sin embargo, un marcador que pudo predecir de manera significativa las complicaciones maternas como desprendimiento de placenta, oliguria, eclampsia fue la presión arterial diastólica y la edad gestacional.

Además, dicho estudio demostró que la toma de muestras de sangre para la evaluación de la función renal y las recolecciones de orina de 24 horas para medir la excreción de albúmina tienen poca utilidad para evaluar el riesgo de desarrollar complicaciones maternas. Es decir que, se podría cuestionar el valor de las muestras de sangre y orina como marcadores clínicos, los cuales representan una práctica común en la mayoría de las unidades obstétricas (7).

DIFERENCIAS ENTRE PREECLAMPSIA CON Y SIN CRITERIOS DE SEVERIDAD		
Criterios	Preeclampsia sin criterios de severidad	Preeclampsia con criterios de severidad
Presión arterial sistólica (mmHg)	140-160	≥160
Presión arterial diastólica (mmHg)	90-110	≥110
Cefalea	Ausente	Presente
Alteraciones visuales	Ausente	Presente
Dolor Epigástrico o en hipocondrio derecho	Ausente	Presente
Compromiso materno-fetal	Ausente	Presente
Alteración hepática	Ausente	Presente
Edema pulmonar	Ausente	Presente
Trombocitopenia <100 000 cel/mm ³	Ausente	Presente
Gasto Urinario	>500 ml/24 h	≤500 ml/24h
Proteinuria	<5g/24h	≥5g/24h

Tabla .1. Características clínicas y de laboratorio de factores asociados a la preeclampsia con criterios de severidad (3,4,9,10).

1.2 Acoplamiento cardiorrespiratorio (CRP)

Ahora bien, dado que los estudios actuales para comprender y predecir la preeclampsia se enfocan principalmente en establecer distintas relaciones clínicas, tales como preeclampsia-genética y preeclampsia-sistema renal, es de interés abordar esta investigación desde la perspectiva de la bioingeniería médica. Para ello, el proyecto se enfoca hacia el estudio de los cambios que pueden existir en los

sistemas cardiaco y respiratorio durante la patología, por ello a continuación se realiza una revisión de las principales características y/o relaciones de estos sistemas.

Una característica común bien conocida de los sistemas oscilatorios y osciladores biológicos, en particular, es su capacidad para sincronizarse, y el sistema cardiaco y el espiratorio no son la excepción, estudios previos de ritmos biológicos, concluyen que existe un acoplamiento entre la respiración y el ritmo cardíaco (acoplamiento CRP) (11). Dicha relación puede deberse a que los sistemas cardiovascular y respiratorio son cruciales para mantener la perfusión sanguínea y la oxigenación de los tejidos del cuerpo humano, por lo que sus parámetros están intrincadamente controlados para responder a los cambios en la demanda metabólica (Fig.2), lográndolo mediante una red compleja de receptores, vías aferentes, integración de información sensorial y vías eferentes hormonales y neuronales, a su vez, la interacción cardiovascular también se ve perturbada por la respiración a través de los efectos mecánicos sobre la presión intratorácica, el volumen sistólico y efectos sobre las vías eferentes vagales cardiacas (12).

Con motivo de entender la relación fisiológica existente entre ambos sistemas se ha dedicado una cantidad relevante de investigación al procesamiento de señales cardiovasculares y respiratorias para derivar marcadores clínicamente significativos de disfunción en sus sistemas de control.

En particular, las series de tiempo latido a latido de período cardíaco (12), presión arterial sistólica (PAS) (13) y frecuencia o fase respiratoria (14), respectivamente, han sido las principales variables involucradas en dichos estudios, de los que además es importante señalar que durante su ejecución se han adoptado enfoques de sistemas lineales invariantes de desplazamiento para medir la relación entre señales, entre ellos las representaciones en el dominio del tiempo y la frecuencia para caracterizar las señales y los sistemas de control subyacentes (12–15).

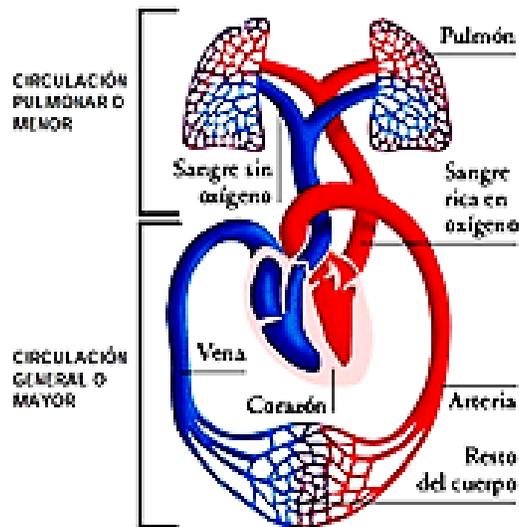


Fig.2. Representación gráfica de la relación inmediata existente entre los sistemas respiratorio y cardiaco, correspondiente a la circulación pulmonar y la circulación general o sistémica (16)

Si bien estos modelos han arrojado hallazgos importantes en una gran cantidad de estudios, la no linealidad inherente de los sistemas biológicos impone limitaciones significativas para caracterizar dinámicas complejas, en consecuencia, se han propuesto enfoques alternativos que capturan características no lineales, tomando como base que existe una alta probabilidad de que los sistemas cardiovascular y respiratorio interactúen entre sí de forma no lineal (14).

Las investigaciones apegadas a modelos lineales y no lineales referentes a la fisiología cardiorrespiratoria han concluido distintas perspectivas: como primera aproximación, se puede considerar a la relación existente entre los sistemas cardiaco y respiratorio como unidireccional, es decir, considerar solo la influencia de los ritmos respiratorios sobre la frecuencia cardíaca (15). En contraste a este enfoque unidireccional se ha intentado explicar esta relación mediante dos mecanismos distintos, el primero a través de la vasculatura y el flujo de sangre a través del sistema de tubos cerrados que conecta el corazón y los pulmones y el segundo mediante la relación que ocurre a través del control neuronal al proporcionar la transmisión de información entre todos los sistemas involucrados, es decir, el corazón, los pulmones y la vasculatura (15).

En cualquier caso, la relación entre estos dos sistemas ha sido comprobada en participantes sanos, los cuales demuestran que la frecuencia cardíaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración, reflejando una modulación del ritmo respiratorio sobre la frecuencia conocida comúnmente como arritmia sinusal respiratoria (ASR) (11,15,17). Siguiendo esta línea de ideas, en la asociación entre los ritmos cardíaco y respiratorio, diversos autores han señalado que existen varios tipos de acoplamiento cardiorrespiratorio (CRP) bien diferenciados: la ASR, la sincronización de fase cardiorrespiratoria (CRS) y la coordinación cardiorrespiratoria (CRC) (14,15,18).

La ASR es caracterizada por la oscilación cíclica de la frecuencia cardíaca, con aceleración durante la fase inspiratoria y desaceleración durante la espiración mediada con entradas a las neuronas vágales cardíacas tanto del generador de patrones central y de receptores periféricos (Baumert, Javorka, and Kabir 2015; Iatsenko et al. 2013; Van De Louw et al. 2008; Prokhorov et al. 2003; Zhang et al. 2015).

En segundo lugar, la CRS se define como un fenómeno de períodos cortos intermitentes durante el cual las fases del ciclo cardíaco y respiratorio coinciden, es decir que es un tipo de acoplamiento cardiorrespiratorio que se manifiesta cuando los latidos cardíacos se producen en puntos específicos con relación a la fase del ciclo respiratorio (12,13,18).

Dentro de este marco, una herramienta que permite obtener el grado de CRS es el sincrograma (Fig.3); en un sincrograma los valores de la fase respiratoria $\phi (R_i)$ son analizados en el tiempo en que se presenta un latido del corazón (R_i) (14,15) y en caso de que el único evento respiratorio conocido sea el inicio de la inspiración (A_{ki}) se interpola comúnmente de acuerdo con la ecuación (1), donde el valor de “ki” indica el número de ciclo respiratorio en donde el R_i ocurre (18).

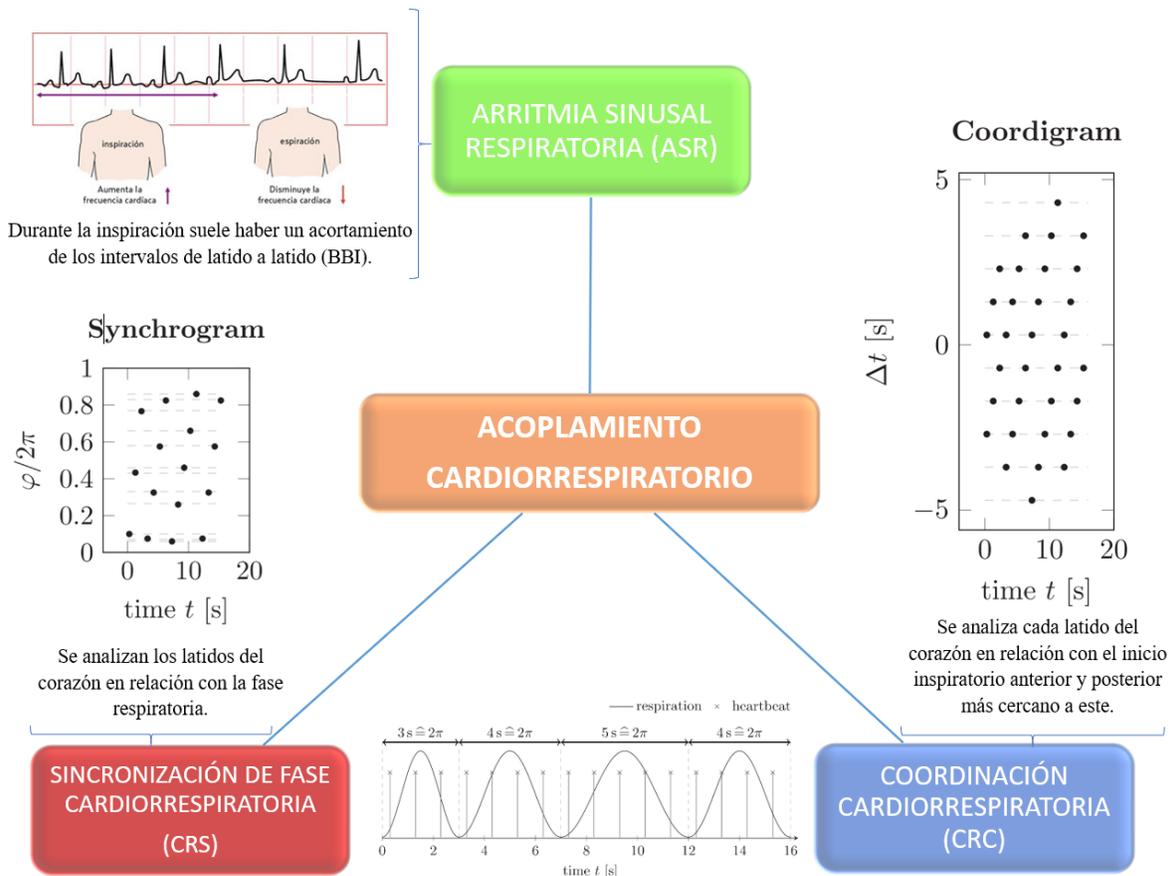


Fig.3. Tipos de acoplamiento CRP, características y técnicas de estudio: Arritmia sinusal respiratoria (ASR), sincronización de fase cardiorrespiratoria (CRS) y coordinación cardiorrespiratoria (CRC) (14,15,18).

La CRS se ha observado en aumento durante el sueño profundo (19) y durante la anestesia (20), es decir cuando las interacciones dentro del sistema cardiovascular se reducen debido a la disminución de la comunicación a través de conexiones neuronales, luego entonces se cree está relacionada con una condición fisiológica favorable y/o a un alto nivel de relajación (12,13,15,18).

$$\frac{\varphi_i}{2\pi} = \frac{R_i - A_{k_i}}{A_{(k_i+1)} - A_{k_i}} \quad (1)$$

Finalmente, tenemos el concepto de CRC y el coordigrama como la herramienta asociada para identificarlo (ver Fig.3.). La CRC se ilustra mediante la alineación temporal entre las ondas “R” del ECG y los inicios inspiratorios, utilizando el gráfico del intervalo de inicio inspiratorio del pico “R” (12).

Debido a la similitud existente entre la CRC y la CRS, son a menudo identificadas como el mismo concepto llegándose a considerar erróneamente como iguales, pues en la CRS los latidos del corazón se analizan en relación con la fase respiratoria mientras que, en la CRC, se analiza es la distancia en el tiempo desde el latido del corazón hasta el inicio respiratorio (11,12). Además de esto, en contraste con el comportamiento de la CRS, la evaluación de épocas de apnea del sueño resultó en un incremento de la CRC (21) por ello, el CRC podría ser un indicador de condiciones patológicas y/o de estrés (18).

1.3 Teoría de la información

La teoría de la información (TI) o la teoría matemática de la comunicación es una propuesta teórica presentada por Claude E. Shannon y Warren Weaver a finales de la década de los años 1940 (22). Esta teoría describe matemáticamente las leyes que rigen la transmisión y el procesamiento de la información, esencialmente describe la medición y representación de la información, así como la capacidad de los sistemas de comunicación para transmitir y procesar la misma (23).

La razón de generar esta base teórica se encuentra ligada en primer instancia a la masificación de las vías de comunicación y el aumento en su complejidad, tales como el teléfono, las redes de teletipo y la radio; es por esta razón que el modelo propuesto por Shannon es un sistema general de la comunicación que parte de una fuente de información desde la cual, a través de un transmisor se emite una señal que viaja por un canal pero a lo largo de su viaje puede ser interferida por algún

ruido, finalmente llega a un receptor que decodifica la información convirtiéndola posteriormente en mensaje que pasa a un destinatario (22,23).

Un aspecto relevante dentro de la TI es el concepto de una fuente, pues esta es entendida como todo aquello que emite mensajes (22), por ejemplo, una computadora y los archivos que hay en ella, un dispositivo de transmisión de datos y mensajes y los datos enviados, o en nuestro proyecto como el sistema cardiorrespiratorio y las señales electrofisiológicas asociadas al mismo.

De acuerdo con la TI la cantidad de información contenida en un mensaje es un valor matemático que está bien definido y es medible, sin embargo, el término cantidad no se refiere a la cuantía de datos, sino a la probabilidad de que un mensaje dentro de un conjunto de posibles mensajes sea recibido, por ejemplo: si estamos leyendo un mensaje y hemos leído "cadena de ca"; la probabilidad de que el mensaje continúe con "racteres" es muy alta y en consecuencia la cantidad de información que recibimos es muy baja pues estábamos en condiciones de predecir el mensaje por recibir, por el contrario, si luego de leer "cadena de ca" leemos "ramelos" la cantidad de información que recibimos es mucho mayor pues existía una baja probabilidad de recibir ese mensaje (23). En este sentido Shannon además propone una medida de la cantidad de información que contienen los mensajes de una fuente discreta, ligada al concepto de entropía la cual define dicha cantidad en términos de la probabilidad de ocurrencia de un conjunto de mensajes, esto significa que tal medida se basa en la interpretación de la generación de un mensaje como el resultado de un experimento aleatorio, pudiéndose representar la cantidad de información de este como una función matemática logarítmica de la inversa de la probabilidad de que tal resultado ocurra (23). Así, la información media de los mensajes dependerá de la distribución de probabilidades de estos, y será por tanto característica de la fuente que los genera.

Esto es: sea X una variable aleatoria discreta de rango finito $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ que no incluya valores de probabilidad nula, y sea $p(x) = P(X = x)$ su función de probabilidad la entropía es definida como:

$$H(X) = \sum_{i=1}^n p(x_i) \log \frac{1}{p(x_i)}. \quad (2)$$

Esta base teórica se extiende no solamente a la cantidad de información emitida, pues la TI a su vez describe conceptos que relacionan la cantidad de información emitida por una fuente con otra y que en cierta medida indica un acoplamiento existente entre estas dos fuentes de información, esto queda asentado notablemente en dos conceptos, el primero de ellos es la entropía condicional de una fuente “X”, definida como la cantidad de información que nos proporcionan los mensajes de dicha fuente una vez que ya se conoce el mensaje de otra fuente “Y” que pueda guardar alguna relación con la primera, así mismo la reducción en la cantidad de información que nos proporcionan los mensajes de una fuente X después de conocer los mensajes de otra fuente Y puede interpretarse, en consecuencia, como la información que la fuente Y proporciona sobre la fuente X. Dicha información, que, como se verá, es exactamente la misma que la que la fuente X proporciona sobre la fuente Y, se denomina por este motivo información mutua (22,23).

En este sentido es importante señalar para esta sección que estos conceptos ya han sido aplicados al análisis de las interacciones entre sistemas oscilatorios biológicos, específicamente se han utilizado para explorar la sincronización y la interacción dinámica entre dos señales fisiológicas distintas mediante el uso de medidas de entropía en distintos estados de depresión (24), durante estados de cálculo mental y atención sostenida (25), durante esquizofrenia (26), insuficiencia cardíaca congestiva (27) y estudios sobre la interacción cardiovascular y cardiorrespiratoria (28).

1.4 Electrocardiografía y variabilidad cardiaca

Actualmente estudios relacionados a marcadores alternativos dentro de distintas patologías como es el caso de la preeclampsia es una apuesta de investigación prometedora; un ejemplo este es el caso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) la cual ya ha tenido aplicaciones en salud tales como: esclerosis múltiple (29), trastornos de ansiedad (30), apnea obstructiva del sueño (31), gestación (32) y trastornos hipertensivos del embarazo (33). Para determinar con precisión el ECG de un individuo, se tienen en cuenta varios aspectos, uno de ellos es la VFC que se refiere a la variación latido a latido del intervalo RR(34,35).

La VFC se ha convertido en una medición aceptada convencionalmente para describir las variaciones de la frecuencia cardíaca instantánea y los intervalos RR y como un marcador indirecto de la actividad cardiaca vagal, aunque ya existan otros términos que permiten describir la oscilación en ciclos cardíacos consecutivos, como la variabilidad de la duración del ciclo, variabilidad del período cardíaco, variabilidad RR y tacograma del intervalo RR, sin embargo, estos términos no han ganado una aceptación tan amplia como la VFC (36).

La relevancia clínica de la VFC se apreció por primera vez en 1965 cuando Hon y Lee señalaron que el sufrimiento fetal estaba precedido por alteraciones en los intervalos entre latidos antes de que ocurriera cualquier cambio apreciable en la frecuencia cardíaca (35). Por otra parte no fue hasta 1996 en que se describieron sus estándares de medición, interpretación fisiológica y su uso clínico (37), desde entonces las técnicas e índices de variación de la frecuencia cardíaca han demostrado ser cruciales en el tratamiento no solo de enfermedades del sistema cardiovascular, sino también de afecciones no relacionadas, como accidente cerebrovascular, Alzheimer, insuficiencia renal, leucemia, epilepsia, migrañas crónicas y apnea obstructiva del sueño (34).

La razón de dicha aplicación de la VFC sobre otras patologías tiene explicación en que, dado que todos los órganos dependen del flujo de sangre del corazón,

cualquier anomalía cardiovascular afectará a todos los demás órganos y afectará la actividad de la frecuencia cardíaca. Dicho esto, la disfunción autonómica es una característica clave del corazón y enfermedades como la sepsis, el traumatismo cerebral, la insuficiencia orgánica múltiple y el infarto de miocardio (34,36).

Los cambios en la frecuencia cardíaca pueden ocurrir como respuesta al estrés físico o mental, enfermedades cardíacas o no cardíacas o tratamientos farmacológicos o invasivos. Se ha demostrado que el desequilibrio del sistema nervioso autónomo, con un cambio hacia un aumento del tono simpático y una disminución del tono vagal, está asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardíaca. Por tanto, la VFC se ha convertido en una herramienta importante y reconocida para identificar a los pacientes con riesgo de muerte cardiovascular (34,35).

Los análisis de espectros de potencia a corto plazo producen picos o grupos de puntos de datos principalmente dentro de tres regiones principales (38):

1. La alta frecuencia (HF, por sus siglas en inglés de *High Frequency*) de 0,15 Hz a 0,40 Hz refleja la actividad del sistema parasimpático y el nervio vago.
2. La baja frecuencia (LF, por sus sigla sen inglés de *Low Frequency*) de 0,04 Hz a 0,15 Hz refleja la actividad simpática.
3. La frecuencia muy baja (VLF) de 0,003 Hz a 0,04 Hz refleja una serie de factores, que incluyen no solo el sistema nervioso simpático, sino también la información procedente de quimiorreceptores, termorreceptores, el sistema renina-angiotensina y otros.

La evaluación de la VFC basada en electrocardiograma (ECG) se puede realizar mediante varios métodos, incluidos análisis en el dominio del tiempo y la frecuencia, así como análisis no lineales, sin embargo, quizás la forma más sencilla de evaluarla

son las medidas en el dominio del tiempo; las variables simples en el dominio del tiempo que se pueden calcular incluyen el intervalo NN medio, la frecuencia cardíaca media, la diferencia entre el intervalo NN más largo y corto, la diferencia entre la frecuencia cardíaca nocturna y diurna (36).

El parámetro de la VFC más simple y utilizado es la desviación estándar de todos los intervalos NN (SDNN), el cual refleja la variabilidad general, los otros parámetros del análisis en el dominio del tiempo son la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes (Rmssd, por sus siglas en inglés de *root mean square successive difference*) y el porcentaje de Pnn50 se consideran mediciones que reflejan predominantemente la modulación parasimpática del corazón (35).

El trasfondo fisiopatológico exacto de los índices no lineales aún no se ha aclarado por completo; sin embargo, existe alguna evidencia de que este enfoque matemático más sofisticado hacia la variabilidad del RR puede ser superior a los parámetros convencionales de la VFC en la estratificación del riesgo cardiovascular (12).

1.5 Actividad cardíaca y respiratoria en la preeclampsia

Si bien la preeclampsia es un fenómeno importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal, la fisiopatología de este trastorno es multifacética y compleja, por lo que tener una prevención, diagnóstico o una clínica específica y precisa sigue siendo difícil de alcanzar (1,5,6).

Diversos estudios han utilizado la VFC para evaluar la actividad autonómica cardíaca en mujeres con preeclampsia y principalmente se han encontrado que las mujeres con preeclampsia manifiestan un aumento de la actividad simpática con una disminución del control parasimpático comparada con mujeres sin la presencia de dicha patología (Fig. 4). Por lo tanto, es clara la evidencia que refiere al uso exitoso de señales fisiológicas cardíacas para el estudio y análisis de la preeclampsia, en contraste, estudios que relacionen la actividad cardíaca y la respiración son limitados. Pese a esto no son inexistentes y analizarlos es importante para concluir esta sección (33–35,38–41).

Uno de ellos, refiere una investigación del acoplamiento entre respiración, presión arterial sistólica/diastólica y la frecuencia cardíaca; el estudio incluyó trece conjuntos de datos de mujeres embarazadas sanas y diez de participantes que padecían preeclampsia, los datos fueron procesados mediante modelos autorregresivos aditivos no lineales con entrada externa siguiendo la idea de causalidad de Granger. Sus hallazgos reflejan que la estructura de acoplamiento entre las variables de estudio para sujetos sanos y pacientes con preeclampsia es la misma, sin embargo, aunque la estructura de las interacciones es igual, existen diferencias que indican un cambio neuronal por el restablecimiento de la compuerta respiratoria a valores respiratorios más extremos en los pacientes con preeclampsia, así como una mayor influencia respiratoria sobre la presión diastólica en el grupo preeclámptico (42).

Finalmente, y sobre la misma línea, otro estudio realizado en el hospital universitario de Leipzig cuantificó mediante el método épsilon (ϵ) en participantes preeclámpticas y sanas (n=69), un aumento del acoplamiento cardiorrespiratorio de las mujeres con

la patología, bajo este sustento se podría hipotetizar la existencia de un vínculo entre el aumento del CRC y la simpaticotonía para un cierto valor de ε (43).

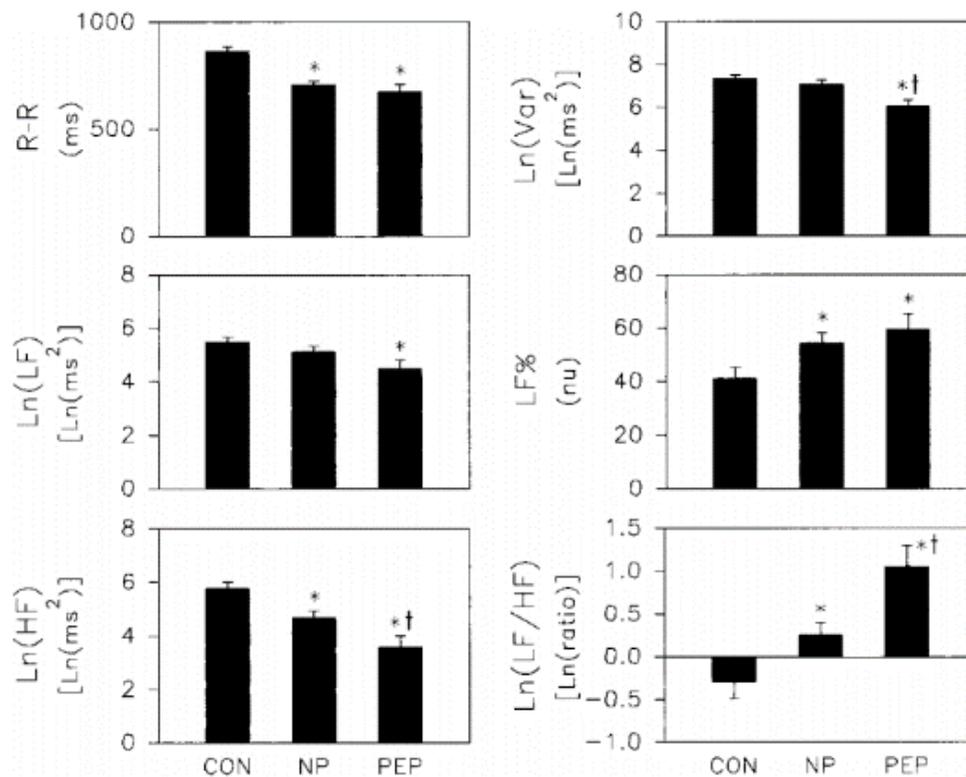


Fig. 4. Cambios en la media del intervalo RR (RR), potencia de baja frecuencia (LF), potencia de alta frecuencia (HF), variación del intervalo RR (Var), potencia de baja frecuencia normalizada (LF%), y relación de potencia de baja frecuencia a alta frecuencia (LF / HF) en mujeres no embarazadas de control (CON), mujeres embarazadas normales (NP) y mujeres con embarazo preecláptico (PEP) (39).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bioingeniería médica ha generado estrategias de solución para problemas que afectan el sector salud, específicamente en las últimas décadas se han desarrollado estudios que contribuyen al bienestar de mujeres en gestación, pese a esto actualmente aún existen patologías complejas y multicausales que generan consecuencias negativas al binomio materno-fetal; la preeclampsia es precisamente una de estas enfermedades, la cual en la mayoría de los estudios relacionados al procesamiento de señales fisiológicas, se ha abordado a través de un abordaje de métodos lineales que evalúan de manera aislada la actividad cardiaca materna o fetal en lugar de la cardiorrespiratoria (5,6).

Los mecanismos fisiológicos involucrados en la interacción cardiorrespiratoria (acoplamiento cardiorrespiratorio) en patologías hipertensivas del embarazo y preeclampsia con o sin criterios de severidad aún no han sido totalmente explorados.

Particularmente, se considera que los métodos lineales para evaluar la actividad cardiorrespiratoria pueden provocar aproximaciones y resultados convincentes y sustentados al estudiar los mecanismos fisiológicos involucrados en la preeclampsia, sin embargo, dado que dicha patología es compleja ya que involucra diversas interacciones fisiológicas no lineales (1) los métodos lineales podrían ser no apropiados para el estudio de la actividad cardiorrespiratoria en preeclampsia.

Como se describe en la subsección de fisiología cardiorrespiratoria, no solamente la patología es compleja, sino que la interacción misma de señales cardiaca y respiratoria es no lineal (44). De tal manera, se presume que los métodos no lineales pueden ser más robustos por su capacidad de analizar o procesar este tipo de datos en comparación con los lineales (45).

La aplicación de métodos no lineales sobre señales fisiológicas es un tema con antecedentes marcados, que han permitido realizar investigación previamente,

existen estudios basados en entropía y entropía muestral cruzada para explorar el acoplamiento cardiorrespiratorio de pacientes depresivos y, por lo tanto, evaluar los valores de esos métodos de entropía para identificar pacientes con depresión con diferentes grados de gravedad de la enfermedad (24).

Bajo este contexto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo se modifica el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres preeclámpticas con o sin criterios de severidad?

3. JUSTIFICACIÓN

Es un hecho que los avances en tecnología han permitido abordar y comprender distintos problemas de salud, sin embargo, la complejidad y multicausalidad de algunos de ellos son factores que no han permitido definir estrategias de prevención efectivas en favor de la población mundial, este sin dudas es el caso de la patología preecláptica que continúa afectando del 2 al 10% de mujeres en gestación. En México esta cifra no es indiferente, pues en la información que reciben las mujeres mexicanas durante la primera semana después del parto el 42% corresponde a esta enfermedad (46,47). Dada la tasa de morbilidad se han realizado múltiples aproximaciones que permiten comprender los cambios fisiológicos que induce la preeclampsia sobre las mujeres en gestación, de hecho el análisis de datos de la VFC ya ha logrado establecer diferencias entre mujeres sanas y mujeres con preeclampsia (40,48–50); incluso existen hallazgos de la aplicación del acoplamiento CRP en análisis cualitativos que evidencian un aumento de está en el grupo preecláptico (43); por su parte los métodos no lineales como la entropía muestral cruzada, entropía condicional, información mutua e información mutua de Rényi, ya han demostrado discriminar de mejor forma cambios en el acoplamiento cardiorrespiratorio contrastados con métodos lineales como la correlación cruzada.

Según la literatura consultada, no se han realizado estudios clínicos para evaluar simultáneamente medidas de VFC y respirogramas en mujeres con diagnóstico de algún nivel severidad de preeclampsia y precisamente bajo el sustento de los antecedentes presentados, se apoya la hipótesis de que la complejidad de las señales fisiológicas cardíaca y respiratoria en conjunto analizadas bajo métodos no lineales podrían aplicarse al análisis de estos.

La información derivada de la señales cardíacas y respiratorias aisladas, los métodos no lineales y la complejidad dinámica del acoplamiento cardiorrespiratorio aún no se ha aplicado completamente en el campo de la obstetricia, sin embargo, es un área productiva para la investigación de frontera, tanto en escenarios sanos como patológicos, además de que rara vez se ha estudiado la compleja

caracterización de dos señales fisiológicas durante la preeclampsia. En teoría, el análisis no lineal materno y fetal del acoplamiento cardiorrespiratorio ofrece oportunidades únicas para explorar la complejidad de los sistemas en obstetricia con una perspectiva traslacional, así como las variables interrelacionadas e interdependientes que, en última instancia, impactan en los productos, los resultados y las externalidades en el binomio madre-hijo.

Hoy en día, existe una necesidad clínica de entender los cambios fisiológicos que induce la preeclampsia sobre las mujeres embarazadas debido a que esta generalmente progresa a un resultado adverso fetal o materno, y como se ha demostrado, esta necesidad podría ser atendida a partir del procesamiento y análisis de señales fisiológicas cardíacas y respiratorias en conjunto. No obstante, todavía hay una falta de conocimiento sobre cómo la preeclampsia modifica este acoplamiento en mujeres en gestación en función del nivel de severidad de la enfermedad; adicional a esto unir el análisis basado en la aplicación de métodos no lineales como la entropía muestral cruzada y la entropía condicional permitiría proporcionar una mejor aproximación del comportamiento de del acoplamiento CRP en cada nivel.

En este sentido, este proyecto de investigación busca proveer un mayor conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos involucrados en los cambios cardiorrespiratorios en la preeclampsia con diferentes grados de severidad utilizando métodos no lineales de evaluación de la actividad CRP los cuales pueden ser calculados de manera no invasiva.

4. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres controles sanas y con diferentes niveles de severidad de preeclampsia por medio de métodos no lineales basados en la teoría de la información para explorar cambios fisiológicos entre las distintas condiciones que pudieran servir como un marcador de bienestar materno.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Crear una base de datos de registros de ECG's y respirogramas maternos en mujeres sanas y mujeres durante su semana 37 a 42 de gestación con diferentes niveles de severidad preecláptica.
- Cuantificar el acoplamiento cardiorrespiratorio mediante técnica no lineales: entropía muestral cruzada y entropía condicional, información mutua e información mutua de Rényi a partir de las señales RR, BB y respirogramas
- Explorar correlaciones entre los diversos parámetros acoplamiento cardiorrespiratoria y las características clínicas de las participantes.

6. HIPÓTESIS

Dado que la preeclampsia introduce modificaciones autonómicas cardiacas y respiratorias, se hipotetiza que se encontrarán diferencias entre el acoplamiento cardiorrespiratorio materno dependiendo del grado de severidad de dicha enfermedad.

7. METODOLOGÍA

7.1 Descripción general

En este estudio exploratorio y transversal, se caracterizaron las interacciones de las señales cardiacas y respiratorias mediante un análisis no lineal del acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres con preeclampsia sin criterios de severidad (PSC) preeclampsia con criterios de severidad (PCC) y controles sanos (C) en embarazos a término (semana 37 a 42 de gestación). Los métodos no lineales basados en la teoría de la información utilizados incluyen la aplicación de la entropía muestral cruzada (CrossSampEn), entropía condicional (CondH), información mutua (MI) e información mutua de Rényi (MIR).

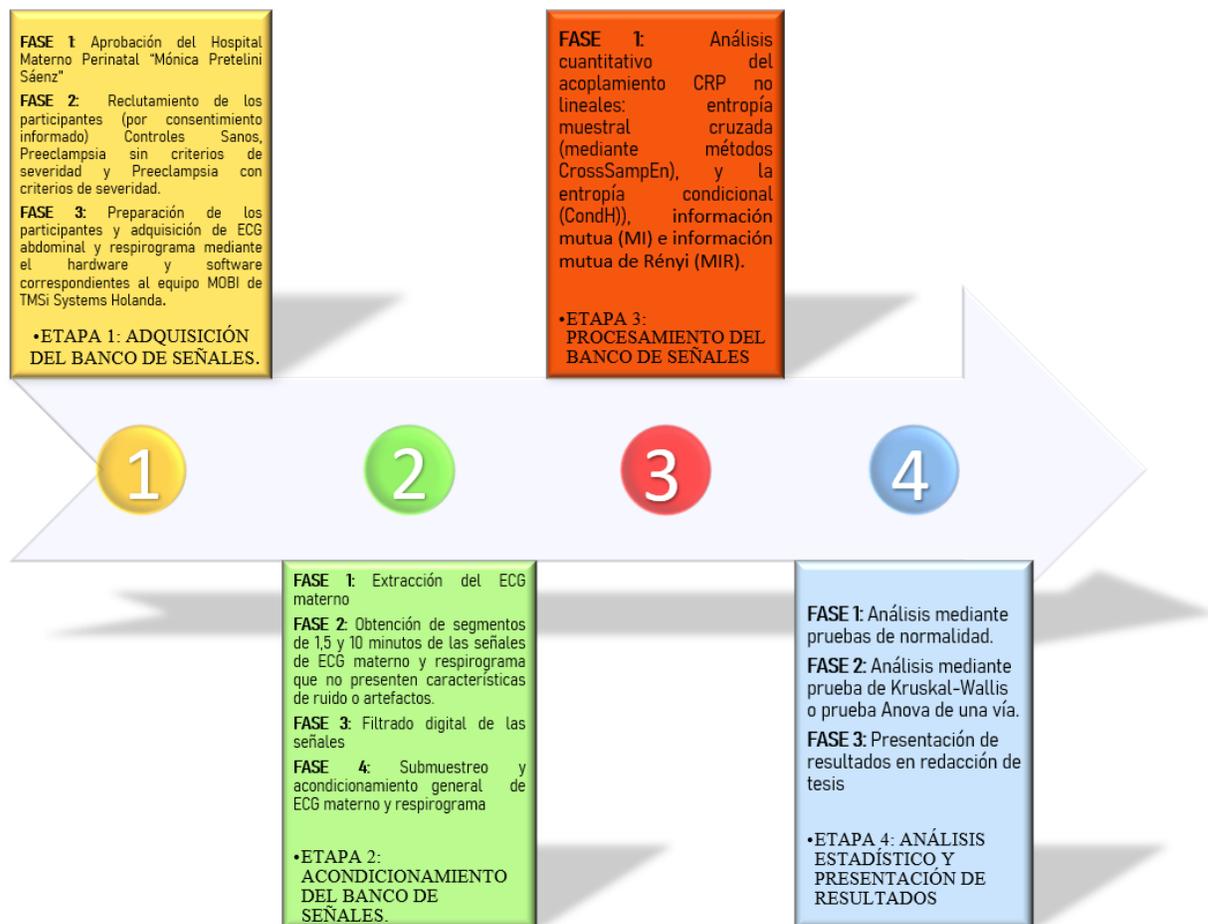


Fig.5. Esquema que describe la metodología general del proyecto.

7.2 Adquisición del banco de señales

El primer paso de este proyecto fue la adquisición del banco de señales cardíacas y respiratorias; para realizar esto, este proyecto de investigación fue sometido al comité institucional de ética e investigación del Hospital Mónica Pretelini Sáenz para su evaluación. Después de la aprobación por parte del comité (Anexo 2), se inició con el reclutamiento de las participantes a través de una carta de consentimiento informado firmada que involucra temas relacionados al estudio, los riesgos y beneficios de este, la privacidad y confidencialidad de los datos (Anexo 1 y 3).

El reclutamiento de las participantes se llevó a cabo dentro del del Hospital Mónica Pretelini Sáenz ubicado en Toluca de Lerdo, Estado de México, México, en un horario de 9:00 am a 4:00 pm. Las participantes se dividieron en 3 grupos de estudio: PSC = 11, PCC = 11 y C = 11, cuyo diagnóstico de severidad fue establecido por médicos del hospital basados los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) apoyados de estudios de laboratorio como: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y perfil hepático (6,10,51), esto es:

- Preeclampsia sin criterios de severidad: presión arterial sistólica (PA) de 140 (mmHg) o más, o presión arterial diastólica de 90 (mmHg) en dos ocasiones con cuatro hora de diferencia entre ambas tomas que ocurren después de las 20 semanas de gestación en mujeres embarazadas con presión previamente normal; evidencia de proteinuria , definida como la excreción urinaria de proteínas de 0,3 (g) más en una muestra de orina de 24 horas, o un índice proteína creatinina > 0.3 mg o la presencia de > 2 + en tiras reactivas.
- Preeclampsia con criterios de severidad: presión arterial sistólica (PA) de 160 (mmHg) o más, o presión arterial diastólica de 110 mmHg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia; proteinuria (excreción urinaria

de proteínas de 0,3 (g) más en una muestra de orina de 24 horas, o un índice proteína creatinina > 0.3 mg o la presencia de > 2 + en tiras reactivas) y alteraciones clínicas (cerebrales, visuales etc.).

La adquisición consistió en registros no invasivos bioeléctricos abdominales y otros de la señal respiratoria (respirograma) mediante un sensor de respiración adaptado a un dispositivo tipo banda que se incluye como modulo al dispositivo de adquisición, ambos durante un tiempo de 20 minutos y una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. Se utilizó un dispositivo de adquisición de señales electrofisiológicas portátil para registrar señales bioeléctricas transabdominales a largo plazo (MOBI TMSi Systems, Holanda) y un sensor de respiración acoplado a una banda tipo cinturón acoplada al mismo dispositivo, siendo en este estudio los movimientos abdominales y/o torácicos detectados por dicho sensor los que marquen registro del respirograma (SRP).

Durante el estudio la posición de las participantes fue en todo momento semi-fowler. Previo a la colocación de los electrodos (BlueSensor VL, Ambu A/S, Ballerup, Dinamarca) se realizó una limpieza del abdomen materno con un algodón, alcohol y una cinta de exfoliación (Trace prep 2236, 3M, Canadá) con el propósito de disminuir la impedancia en la interfaz electrodo-electrolito-piel. Posteriormente se conectaron electrodos en una configuración bipolar (Fig. 6) y se registraron cuatro canales de ECG abdominal. Por su parte el sensor de respiración fue colocado como se indica en la Fig. 6.

Los cuatro canales de ECG fueron configurados en el software de adquisición TMSi Polybench Data Manager con un filtro pasa-bandas con frecuencias de corte baja (fc1) y falta (fc2) de $fc1=0.1$ Hz y $fc2=100$ Hz, en el mismo sentido el canal de adquisición del SRP fue configurado con el mismo filtro en frecuencias de corte en $fc1=0.01$ Hz y $fc2=5$ Hz. Ambos registros fueron realizados de manera simultánea.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación son los siguientes:

Grupo “Control ©”

- Inclusión: 18-37 años, se encuentra entre 37 a 42 semanas de gestación (embarazos a término), bajo consentimiento informado, no presenta abuso de drogas, alcohol o tabaco.
- Exclusión: Existe presencia de enfermedades crónicas/comorbilidad (hipertensión crónica, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes etc.).
- Eliminación: ECG y SRP ruidoso o con artefactos que no permitan la correcta visualización de las señales fisiológicas, que la participante declinara al estudio en derecho de su autonomía.

Grupo “Preeclampsia sin criterios de severidad (PSC)”

- Inclusión: 18-37 años, se encuentra entre 37 a 42 semanas de gestación (embarazos a término), con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad (PA entre 140/90 a 160/110 y proteinuria etc.), bajo consentimiento informado, no presenta abuso de drogas, alcohol o tabaco.
- Exclusión: Presencia de enfermedades crónicas/comorbilidad (hipertensión crónica, hipertensión pulmonar, asma, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, etc.).
- Eliminación: ECG y SRP ruidoso o con artefactos que no permitan la correcta visualización de las señales fisiológicas, que la participante declinara al estudio en derecho de su autonomía.

Grupo "Preeclampsia con criterios de severidad (PCC)"

- Inclusión: 18-37 años, se encuentra entre 37 a 42 semanas de gestación (embarazos a término), con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad (PA superior a 160/110 y proteinuria etc.), bajo consentimiento informado, no presenta abuso de drogas, alcohol o tabaco.
- Exclusión: Presencia de enfermedades crónicas/comorbilidad (hipertensión crónica, hipertensión pulmonar, asma, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes).
- Eliminación: ECG y SRP ruidoso o con artefactos que no permitan la correcta visualización de las señales fisiológicas, que la participante declinara al estudio en derecho de su autonomía.

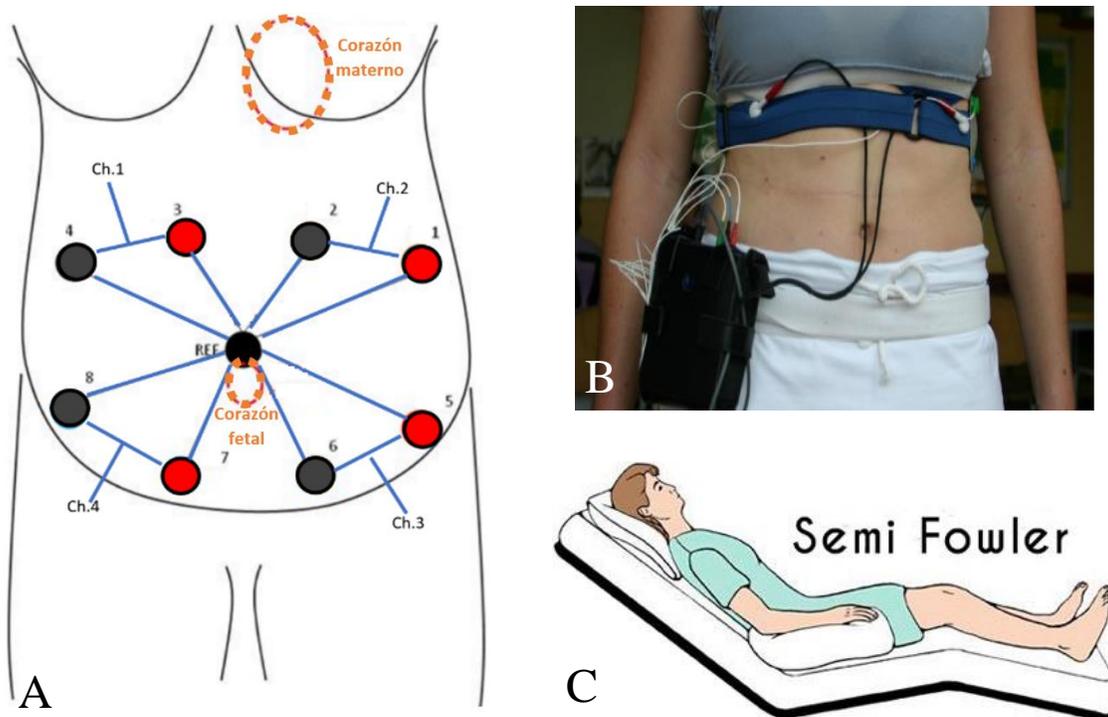


Fig.6 Esquema referente a la colocación de electrodos en configuración bipolar para la adquisición del ECG abdominal (A), una ilustración del sitio de colocación del sensor de respiración (B) y una figura que ejemplifica la posición semi-fowler en la que se encontraron las participantes durante los estudios (C) (52,53).



Fig.7 Dispositivo MOBI de TMSi Systems Holanda, el cuál fue utilizado para los registros de ECG y SRP en las participantes del proyecto (52).

7.3 Acondicionamiento del banco de señales

Se extrajo el ECG materno de los registros bioeléctricos transabdominales correspondientes a cada uno de los cuatro canales, así mismo para cada participante fue seleccionado un canal que cumpliera con características usuales de un ECG y que incluyera la menor cantidad de artefactos y ruidos en la señal. Dicha selección, no fue aplicada a la SRP debido a que solo se tenía un canal grabado de la misma. En segundo lugar, el canal de ECG fue filtrado digitalmente mediante el algoritmo de Pan-Tompkins desarrollado en el software MATLAB (The MathWorks Inc., Massachusetts, Estados Unidos); en síntesis este algoritmo involucra las siguientes etapas (54):

- Un filtrado tipo pasa-banda de 5 a 15 Hz compuesto por un pasa-alto y pasa-bajo en cascada, que atenúa las bajas frecuencias características de las ondas P y T, así como de las oscilaciones basales y la interferencia de red.
- Una derivación que destaca las pendientes rápidas de la señal, que coinciden en el caso del ECG con el QRS.

- Una transformación no lineal en la que se eleva al cuadrado la señal, convirtiéndola en positiva antes de la integración y acentuando también las frecuencias altas que corresponden al QRS.
- Una promediación de ventana móvil para obtener la duración del complejo detectado y así evitar que complejos anormales con amplitudes y pendientes iguales o mayores que los QRS, pueden ser detectados como QRS normales.

La SRP también fue filtrada digitalmente con un filtro pasa bandas tipo IRR Butterworth de segundo orden con frecuencia de corte en $fc1=0.2$ y $fc2=0.5$ priorizando la visualización de la curva respiratoria.

Una vez que la señal de ECG y el SRP fueran filtradas de cada participante ($n=33$) se obtuvieron segmentos de 1,5 y 10 minutos (ECG_S1, ECG_S5, ECG_S10 y SRP_S1, SRP_S5, SRP_10 respectivamente) que no presentaran características de ruido, artefactos o modificaciones de las características base de la señal, tales como el de ruido de 60 Hz, respiración en el ECG, señales de un EMG, etc. (Anexo 4).

La obtención de las series de tiempo latido a latido se realizó de manera habitual con la detección de los picos R en el complejo QRS utilizando el algoritmo de Pan Tompkins cuyo umbral de detección es adaptable a cada registro usando una técnica de búsqueda hacia atrás para prevenir posibles fallos en la detección. Una vez que este función detecta los complejos QRS, se obtienen como salida 2 vectores, el primero con el tiempo en que se presenta el pico R y el segundo con la amplitud de dicho pico (54).

Con el primer vector se generaron los intervalos RR (tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos) utilizando la función “diff” programada en el software MATLAB, normalmente a tal secuencia de intervalos RR se le conoce como

tacograma (señal RR) y a partir del mismo es posible desarrollar diversos algoritmos de análisis que producen información muy importante acerca del funcionamiento del sistema nervioso autonómico (54,55).

Matemáticamente la señal RR es la derivada de aquel vector que describe el tiempo de detección de los picos R, y que en el análisis de señales discretas es descrita con la siguiente ecuación (56):

$$RR(i) = R(i + 1) - R(i) \quad (3)$$

Donde RR(i) representa el i-ésimo intervalo RR, R(i) el i-ésimo pico R en el segmento de ECG analizado y R(i+1) el siguiente pico R detectado

Es importante señalar que con el propósito de evaluar el impacto de la ventana de tiempo en la determinación del acoplamiento CRP el proceso anteriormente descrito fue realizado a cada segmento de ECG de 1, 5 y 10 minutos (ECG_S1, ECG_S5, y ECG_S10) de cada participante (n=33), culminando así con 3 señales RR por participante (RR_S1, RR_S5 y RR_S10) (Fig.8).

De forma análoga a esto, en los segmentos de 1 5 y 10 minutos del SRP (SRP_S1, SRP_S5 Y SRP_S10) fueron detectados los picos de inicio inspiratorio (picos B) de la curva respiratoria. Dichos picos fueron almacenados en un vector, el cual fue derivado mediante la función “diff”, obteniendo así la serie de tiempo de intervalos de respiración a respiración (señal BB), generando 3 señales BB por participante (BB_S1, BB_S5 y BB_S10) (Fig.9).

De una forma similar a la señal RR, matemáticamente la señal BB es descrita por la siguiente ecuación:

$$BB(i) = B(i + 1) - B(i) \quad (4)$$

Donde $BB(i)$ representa el i -ésimo intervalo de respiración a respiración, $B(i)$ el i -ésimo pico respiratorio detectado en el segmento de SRP analizado y $B(i+1)$ el siguiente pico B detectado.

Los datos fisiológicos a veces requieren la eliminación de artefactos y valores ectópicos adicionales (en la VFC por ejemplo se encuentran los complejos ventriculares prematuros y análogamente en la respiración pueden presentarse suspiros), debido a ello en este trabajo se realizó un procedimiento de filtrado adaptativo para la eliminación automática de dichos artefactos (f_{ada}) sobre las señales: BB_S1 , BB_S5 , BB_S10 , RR_S1 , RR_S5 y RR_S10 evitando así, cambios repentinos en la serie temporal (57).

Con el objetivo de comprender las interacciones cardiacas y respiratorias durante la preeclampsia, en este proyecto se realizaron 2 análisis cuantitativos distintos, en el primero de ellos se utilizaron como variables de estudio la señal RR y la señal BB, mientras que en el segundo fueron la señal RR y la SRP.

Para dichos análisis fue importante realizar un remuestreo de cada una de las señales de estudio (RR, BB y SRP) en 4 Hz mediante el uso de interpolación *spline* cúbica con el propósito de hacer equidistantes las series de tiempo (24). Este proceso se realizó a cada segmento de 1, 5 y 10 minutos de cada señal, es decir a las señales: RR_S1 , RR_S5 , RR_S10 , BB_S1 , BB_S5 , BB_S10 , SRP_S1 , SRP_S5 Y SRP_S10 de cada participante.

Las razones de esto son en primer lugar que la detección de los picos R y picos B no es coincidente en el eje del tiempo (debido a la diferencia de frecuencia entre el ECG y SRP), esto entre otras cosas más se traduce en una diferencia en la cantidad de picos R y picos B detectados y a su vez en una cantidad de muestras y frecuencia distintas para las señales señal RR y BB; por otra parte, esta misma desigualdad existía entre las señales BB y SRP ya que propiamente al ser la señal BB una derivación de la SRP es natural que su frecuencia y constitución en muestras no sean iguales.

El proceso de acondicionamiento término con la eliminación de tendencia (diferencia entre la señal original y su valor medio) y normalización (cociente entre la señal y su valor máximo absoluto) de todas las señales, obteniendo así segmentos de 1 5 y 10 minutos con una cantidad de muestras de 241, 1201 y 2401 respectivamente (señales RR_S1r, RR_S5r, RR_S10r, BB_S1r, BB_S5r, BB_S10r, SRP_S1r, SRP_S5r Y SRP_S10r).

7.4 Procesamiento algorítmico del banco de señales

El análisis de los datos se realizó mediante el uso de los siguientes métodos no lineales basados en la teoría de la información: entropía muestral cruzada (CrossSampEn), la entropía condicional (CondH)), la información mutua (MI) e información mutua de Rényi (MIR), siendo dichos algoritmos provenientes de los scripts de PhysioNet y MITToolbox (Universidad de Manchester, Inglaterra) (58).

Cada uno de estos métodos tiene la siguiente descripción matemática:

La entropía condicional (CondH) corresponde a la incertidumbre se tiene en una variable cuando otra cuenta con un valor conocido, se encuentra delimitada por 0 y por la entropía de la variable original, de esto se tiene la siguiente relación: el límite inferior es verdadero cuando X es completamente dependiente de Y, y el límite superior es verdadero cuando X e Y son independientes entre sí, esto puede apreciarse en siguientes ecuaciones (58,59).

$$H(X|Y) = \sum_{j=1}^n p(y_j)H(X|Y = y_j) \quad (5)$$

$$0 \leq h(X|Y) \leq H(x) \quad (6)$$

Donde la entropía dependiente $H(X|Y)$ corresponde a la dependencia de X en Y o viceversa dentro de las probabilidades de x e y [$p(x), p(y)$]. Donde x es una variable aleatoria con n valores posibles, $H(x)$ y $H(t)$ corresponden a las entropías de X e Y.

Adicionalmente, se observa que la CondH es igual a la entropía conjunta menos la entropía de la variable condicional, esto es:

$$H(X|Y) = H(XY) - H(Y) \quad (7)$$

De lo anterior se deduce que, si la CondH es más cercana a la entropía de la variable $+ H(x)$, el acoplamiento CRP será mayor y si CondH tiende a 0 el acoplamiento CRP será menor (45,58).

De acuerdo con la lectura de la literatura, existen dos métodos diferentes en la definición y el cálculo de la entropía cruzada, considerando X e Y como dos series de tiempo que interactúan, una entropía cruzada se define para valorar la posibilidad de que una serie pueda predecirse con base en la información proveniente de la otra serie, esta medida presta más atención a la relación causal del pasado X al presente Y, con directividad, e ignora el efecto proveniente del propio pasado Y (24).

La otra entropía cruzada considera el efecto de X e Y simultáneamente y enfoca más la atención en el sincronismo general y dado que este la aplicación de este algoritmo tiene como objetivo explorar la influencia en el grado de asincronía entre el ECG y la respiración, se empleó este último método, de hecho las ecuaciones de entropía cruzada que se indican más adelante (ecuaciones 8 9 10 y 11) se basan todas en esta definición (24,60).

Dentro del uso de la Cross-SampEn existen dos parámetros necesarios para inicializar y realizar medida de entropía: la dimensión de incorporación (m) y el umbral de tolerancia $\tau(r)$ (24). De acuerdo con los rangos recomendados dados por trabajos previos con m entre 1 y 3 (27), y r entre 0.1 y 0.25 (61) en este estudio se empleó la combinación $m= 2, r = 0,2$.

En síntesis, Cross-SampEn es un parámetro utilizado para medir el grado de asincronía de dos series de tiempo relacionadas, es decir que se correlaciona negativamente con un nivel de coordinación no lineal entre dos señales (61).

Al calcular las entropías cruzadas, los patrones a comparar se toman en pares de las dos series de tiempo diferentes con N puntos $\{u(i)\}$ y $\{v(i)\}$, $i=1, \dots, N$. De un vector de m secuencias, de u y de v, respectivamente. Los vectores se construyen de la siguiente forma:

$$x_m(i) = [u(i), u(i + 1), u(i + 2) \dots u(i + m-1)] \quad (8)$$

$$y_m(i) = [v(i), v(i + 1), v(i + 2) \dots v(i + m-1)] \quad (9)$$

Siendo el número de vectores $y_m(j)$ cuya distancia de $x_m(i)$ se define como:

$$d[x_m(i), y_m(j)] = \max\{|u(i + k) - v(j + k)| : 0 \leq k \leq \dots m-1\} \quad (10)$$

Correspondiente a una tolerancia r. Similarmente, $n_i^{(m+1)}$ es el número de coincidencias de longitud m + 1. Finalmente, la Cross-SampEn es calculada así:

$$\text{CrossSampEn}(u, v, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^{(m+1)}}{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^{(m)}} \right) \quad (11)$$

La información mutua (Mutual Information, MI) se define como una medida de cuanta información de una variable determina la información de otra variable, esto quiere decir que en nuestro caso pudo ser utilizada como el grado de sincronía que tienen las 2 señales de estudio (59).

MI también se puede definir matemáticamente de maneras diferentes pero similares, ya sea en términos de entropías o en términos de distribuciones de probabilidad, y es simétrica con respecto al orden de "X" y "Y" (ecuaciones 12,13,14) (59).

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y) \quad (12)$$

$$I(X; Y) = H(Y) - H(Y|X) \quad (13)$$

$$I(X; Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (14)$$

En otro sentido la MI puede entenderse como la superposición entre las variables y, y por lo tanto se puede obtener como la suma de las dos entropías $H(X)$, $H(Y)$ menos la entropía conjunta $H(X, Y)$; lo cual elimina toda la información mutua que no está contenida en las variables; esto quiere decir que si la MI toma un valor que tienda a 0, existirá una menor asociación entre las variables de estudio, en contraste si la MI muestra tendencia a un valor positivo de las variables "X" y "Y" como resultado de la resta de $H(X;Y)-H(X|Y)$ esta asociación será mayor (59).

Por otra parte, la información mutua de Rényi (MIR), cuantifica la cantidad de información compartida entre dos variables, MIR asignará un valor alto cuando las variables de estudio (señales RR|BB o RR|SRP) estén fuertemente correlacionadas y un valor bajo cuando sean fuertemente independientes (45).

Habitualmente MIR es defendida como la divergencia entre la densidad de probabilidad conjunta y el producto de las marginales, esto es: $I_\alpha(X; Y)$ y la divergencia de Rényi como:

$$D_\alpha(p(x, y) || p(x)p(y)) = \frac{1}{\alpha - 1} \log \sum_{x \in X} \sum_{y \in X} p(x, y)^\alpha p(x)^{1-\alpha} p(y)^{1-\alpha} \quad (15)$$

$$\lim_{\alpha \rightarrow 1} I_\alpha(X; Y) = I(X; Y) \quad (16)$$

Donde α es utilizado para hallar la divergencia entre dos distribuciones de probabilidad; y se define como: $\forall \alpha \neq 1$. La investigación de las propiedades del parámetro α muestra que hay valores de este parámetro que mejoran

sustancialmente el uso de la información mutua. De hecho, el trabajo sobre la información mutua de Rényi plantea un mayor alcance para investigar las propiedades dependientes del conjunto de datos del parámetro α , y si esto se puede adaptar para proporcionar un mejor resultado para diferentes tipos de conjuntos de datos, con diferentes números de clases, características y muestras. Para este estudio se realizaron distintos análisis con valores de α en : 2.5, 3, 4 y 5 (59).

Finalmente, es preciso acotar que estos algoritmos fueron aplicados mediante el software MATLAB al siguiente conjunto de señales: RR_S1r, RR_S5r, RR_S10r, BB_S1r, BB_S5r, BB_S10r, SRP_S1r, SRP_S5r Y SRP_S10r, analizadas de forma conjunta y/o en pares, en dos análisis de interacciones cardiacas y respiratorias, el primero utilizando como variables de ingreso la señal RR y BB, mientras que el segundo utilizando las señales RR y SRP, siendo en ambos casos coincidentes en cuanto a los segmentos de 1 5 y 10 minutos.

Explícitamente por cada participante los análisis fueron:

- RR_S1_r | BB_S1_r
- RR_S5_r | BB_S5_r
- RR_S10_r | BB_S10_r
- RR_S1_r | SRP_r
- RR_S5_r | SRP_S5_r
- RR_S10_r | SRP_S1

7.5 Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados mediante pruebas estadísticas por medio del programa Graphpad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EE. UU) para realizar una comparación adecuada entre los 3 grupos presentados (C, PSC y PCC):

Primeramente, se realizó una prueba de normalidad con el criterio de Shapiro-Wilk, con el propósito de investigar si los datos contaban con una distribución normal. Dependiendo de dicho resultado, aquellos datos que siguieron una distribución normal se les aplicaron métodos de análisis estadísticos paramétricos (prueba ANOVA de una vía), en otro sentido aquellos que no siguieron esta distribución fueron analizados bajo métodos estadísticos no paramétricos (prueba de Kruskal-Wallis) ambas con un nivel de significancia de $p = 0.05$. Finalmente se realizó un análisis *post-hoc* a través de la prueba LSD de Fisher y prueba de Dunn para datos con una distribución normal y sin una distribución normal respectivamente, con el propósito de comparar los valores promedios de los índices no lineales basados en la teoría de la información de los tres grupos de estudio. Se analizó el valor de p de cada algoritmo y segmento para las señales RR|BB y RR|SPR, para así establecer un algoritmo y el preprocesamiento más apropiado para identificar diferencias en el CRP entre los grupos de estudio .

8. RESULTADOS

8.1. Acondicionamiento del banco de señales

Posterior a la registro y almacenamiento de las señales ECG y SRP, se realizó un filtrado digital mediante el algoritmo de Pan-Tompkins y filtro pasa bandas IRR Butterworth de segundo orden respectivamente para una muestra de $n=33$, con el objetivo de eliminar ruidos y artefactos que pudieran obstruir el adecuado análisis del acoplamiento CRP y sin afectar las características principales de la señal, esto se ve en la Fig. 8, la cual muestra cómo la influencia de la respiración durante el registro queda atenuada, obteniendo un ECG estable sobre una línea basal cercana a 0, además puede notarse los latidos que se encontraban entre esta respiración no fueron modificados y que presentan las mismas características en amplitud y en tiempo. Esto último también es aplicable a la SRP filtrada, destacando la en la que se cumple la meta de enfatizar los picos B (Fig.9).

Como se mencionó anteriormente, se obtuvo segmentos de 1,5 y 10 minutos para las señales ECG y SRP: ECG_S1, ECG_S5, ECG_S10 y SRP_S1, SRP_S5, SRP_10 respectivamente, los cuales no presentaron características de ruido, artefactos o modificaciones de las características base de la señal (Fig.8. y Fig.9.). Como se ve en estas figuras, esto se cumple perfectamente en los segmentos obtenidos de la señal de ECG, por otra parte, el caso del SRP es distinto pues si bien los segmentos no presentan características distintas de las convencionales, logran apreciarse curvas inspiratorias con mayor amplitud que el resto, así como otras con menor amplitud; a pesar de ellos, esto no representó un problema en la detección de los picos B.

Subsecuentemente dichos segmentos fueron interpolados a una frecuencia de 4hz, normalizadas y sometidas a un proceso de eliminación de la tendencia, terminando así con el acondicionamiento del banco de señales y obteniendo para cada participante las siguientes señales de análisis: RR_S1r, RR_S5r, RR_S10r, BB_S1r, BB_S5r, BB_S10r, SRP_S1r, SRP_S5r Y SRP_S10r. En la Fig.10. puede

visualizarse un ejemplo del antes y después este proceso de acondicionamiento sobre un segmento de 5 minutos, este proceso parece no afectar a la SRP, sin embargo, para las señales BB y RR puede notarse una mayor suavidad después de la interpolación, haciendo que los ascensos y descensos en la señal no se noten tan espontáneos; es preciso señalar que después de este proceso, todas las señales cuentan con la misma longitud y el mismo número de muestras por segundo, además claro de que son equidistantes, de esta forma permitiendo que el resto de la metodología pudiera ser aplicable en ellas.

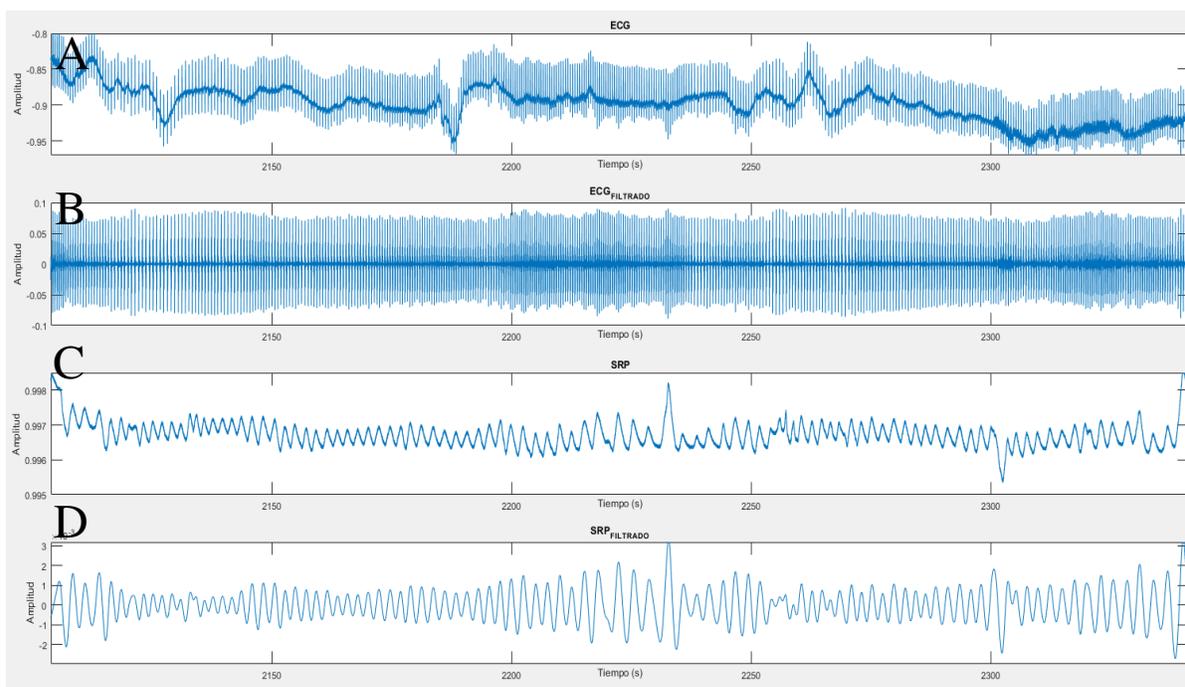


Fig.8. Se presenta un segmento aleatorio de la señal de ECG original correspondiente uno de los 4 canales grabados (A), el resultado de dicho canal después ser filtrado con el algoritmo de Pan-Tompkins (B), el mismo segmento de tiempo, pero en la SRP original (C) y el segmento de la SRP después del proceso de filtrado (D).

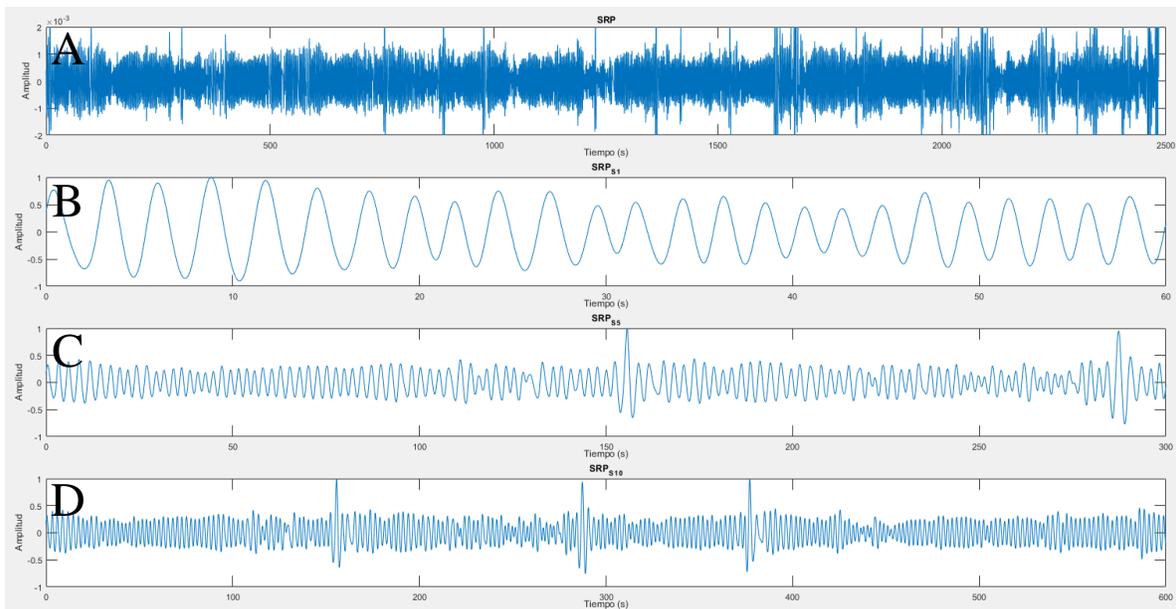


Fig.9. Se presenta todo el registro de SRP filtrado (A) y los segmentos de 1, 5 y 10 minutos (B) (C) (D) derivados del proceso de segmentación, aquellos en que se visualiza el comportamiento de la curva respiratoria, (estas señales son el ejemplo de una sola participante).

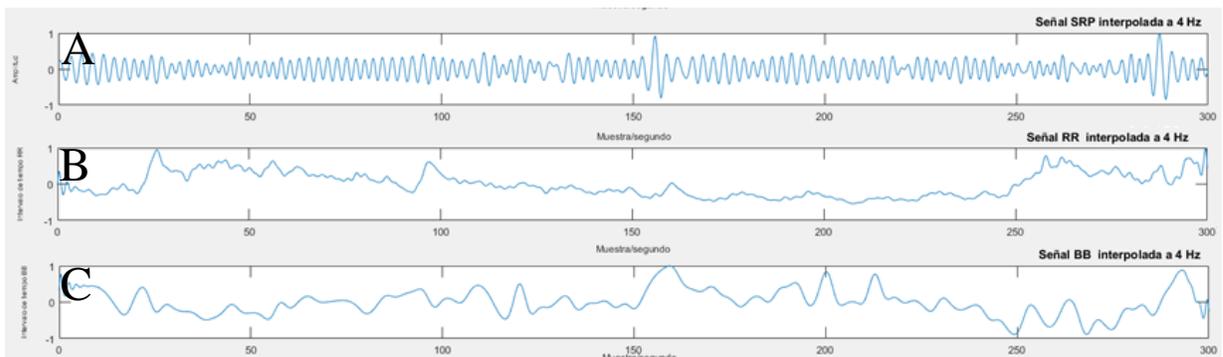


Fig.10. En esta figura se muestran las 3 señales que fueron usadas para este proyecto en su segmento de 5 minutos después del acondicionamiento final: la SRP filtrada, interpolada y normalizada (A), la señal RR interpolada y normalizada, la señal BB (B) y la señal BB, interpolada y normalizada (C).

8.2. Procesamiento algorítmico del banco de señales

Las señales RR, BB y SRP fueron analizadas de forma conjunta en pares (RR|BB y RR|SRP) mediante los métodos no lineales: CrossSampEn, CondH, MI y MIR.

Cada uno de estos análisis fue aplicado a cada segmento de 1,5 y 10 minutos de cada participante $n=33$, por tal motivo la cantidad de análisis realizados a cada participante fueron 6, obteniendo así 198 análisis distintos y 1584 resultados obtenidos por todos los métodos no lineales aplicados.

En el anexo 4 se incluye un ejemplo de la disposición de estos resultados, mostrando el análisis de las señales RR|BB durante un tos los segmentos (1,5 y 10 minutos); la tabla se encuentra organizada por columnas de la siguiente manera: el grupo al que pertenece la participante, su nombre de identificación, las señales de análisis (RR|BB o RR|SRP), el segmento de análisis (1, 5 o 10 minutos), el resultado de CondH (1 resultado), los resultados de CrossSampEn (2 resultados), el resultado de la MI (1 resultado) y 4 resultados de la MIR (uno por cada valor de α en : 2.5, 3, 4 y 5).

Es preciso señalar que estos resultados no fueron incluidos en esta sección debido a que no todos los resultados fueron significativos de acuerdo con las pruebas estadísticas.

8.3. Análisis estadístico

Los 1584 resultados contenidos dentro del anexo 5, fueron separados por grupos de acuerdo con los siguientes criterios: método no lineal aplicado (CrossSampEn, CondH, MI y MIR), segmento analizado (1,5 o 10 minutos) y señales analizadas (RR|BB o RR|SRP). En cada uno de estos grupos se incluyeron los subgrupos control, preeclampsia sin criterios y preeclampsia con criterios, cada uno con sus respectivos 11 resultados.

En la Fig.11 pueden visualizarse una tabla con los resultados (96) de estas pruebas sobre el conjunto de señales RR|BB, el método aplicado refiere al método no lineal del cual provienen dichos resultados, lo resultados de las pruebas de normalidad mediante criterio de Shapiro-Wilk se encuentran marcados con colores asignados de la siguiente forma: si el conjunto de datos analizados siguió una distribución normal se le asignó un color verde y por esta razón la prueba estadística aplicada ANOVA de una vía y prueba post-hoc LSD de Fisher para las comparaciones entre grupos , en caso contrario se asigna color rojo y en consecuencia la prueba estadística utilizada Kruskal Wallis seguida de una prueba post-hoc de Dunn, así mismo las comparaciones entre los grupos reflejan el resultado de la prueba en cada segmento de análisis (1, 5 o 10 minutos). Se compararon los resultados de los 3 grupos (control, preeclampsia sin criterios y preeclampsia con criterios) buscando la existencia de diferencias significativas $\rho < 0.05$. En el mismo sentido la Fig.12 muestra una tabla con los resultados de las pruebas estadísticas y esencialmente la distribución de la tabla, así como la lógica de colores es la explicada en el párrafo anterior, no obstante, las interacciones cardiacas y respiratorias fueron analizadas mediante el conjunto de señales RR|SRP.

Fueron identificados los grupos que presentaron un nivel de significancia $\rho < 0.05$ del análisis de las señales RR y SRP mediante entropía condicional durante un segmento de 1,5 y 10 minutos (CondH 1min RR|SRP, CondH 5min RR|SRP y CondH 10min RR|SRP, Fig. 12), análisis de las señales RR y BB mediante

información mutua durante un segmento de 5 y 10 minutos (MI 5min RR|BB y MI 10 min RR|BB, Fig. 11), análisis de las señales RR y SRP mediante información mutua durante un segmento de 5 y 10 minutos (MI 5min RR|SRP y MI 10 min RR|SRP) y análisis de las señales RR y BB mediante información mutua de Rényi durante un segmento de 10 minutos con un valor de divergencia $\alpha = 2.5$ y 3 (MIR2.5 10min RR|BB y MIR3 10min RR|BB).

Finalmente, de estos grupos se realizó estadística descriptiva a través de la media, desviación estándar (SD), error estándar de la estimación, el máximo y el mínimo de estos grupos (Fig.13).

MÉTODO APLICADO		Prueba de normalidad (con criterio Shapiro-Wilk)			VALORES DE P PARA RR BB											
		RR BB			Valor de P en 1min				Valor de P en 5min				Valor de P en 10min			
		1min	5min	10min	Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn			Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn			Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn		
			C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC	C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC	C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC		
CondH					0.4746	0.3386	0.8625	0.2604	0.3857	0.1713	0.4638	0.5145	0.8545	0.584	0.7199	0.8493
CrossSampen	1ra dimensión				0.9913	0.8948	0.9473	0.9473	0.1147	0.0514	0.4977	0.1633	0.5994	0.3163	0.5844	0.6444
	2da dimensión				0.2119	0.0855	0.5967	0.2338	0.8169	0.537	0.6592	0.86	0.4974	0.3715	0.2682	0.8266
MI					0.1804	0.0664	0.3611	0.3362	0.1332	0.0465	0.3232	0.292	0.1185	0.041	0.3545	0.2413
MIR	$\alpha=2.5$				0.2073	0.0831	0.5426	0.2486	0.1609	0.0607	0.4781	0.2281	0.1141	0.039	0.2526	0.3289
	$\alpha=3$				0.2387	0.1017	0.6189	0.245	0.2588	0.1083	0.573	0.2863	0.1316	0.0471	0.226	0.4104
	$\alpha=4$				0.3073	0.1463	0.7437	0.2546	0.4338	0.3431	0.7744	0.2169	0.1497	0.0548	0.2378	0.4335
	$\alpha=5$				0.3548	0.1815	0.8196	0.2642	0.4263	0.4535	0.5815	0.1933	0.1615	0.059	0.2732	0.4038

Fig.11. Se visualiza una tabla con los resultados del análisis de las señales RR|BB mediante las pruebas estadísticas de normalidad (con criterio de Shapiro-Wilk), ANOVA de una vía y/o prueba de Kruskal Wallis, prueba LSD de Fisher y prueba de Dunn los resultados se dividen en 3 grupos principales de acuerdo con el segmento de análisis (1 minuto, 5 minutos y 10 minutos), además en cada uno de ellos se visualiza el análisis de diferencias significativas $p < 0.05$ en subgrupos, la diferencia significativa general compara todos los grupos de forma conjunta en la misma prueba, por otra parte los otros análisis comparan un grupo contra otro de forma individual: Grupo Control vs. Grupo de preeclampsia con criterios (C vs. PCC), Grupo Control vs. Grupo de preeclampsia sin criterios (C vs. PSC), Grupo de preeclampsia con criterios vs. Grupo de preeclampsia sin criterios (PSC vs. PCC). Los valores de p se encuentran clasificadas por colores: valores de $p > 0.21$ se encuentran marcado con color rojo, valores de $0.11 < p < 0.21$ en color naranja, valores de $0.050 < p < 0.11$ en color amarillo y valores que presentan una diferencia significativa $p < 0.05$ se encuentran marcados de color verde.

MÉTODO APLICADO		Prueba de normalidad (con criterio Shapiro-Wilk)		VALORES DE P PARA RR SRP												
		RR BB		Valor de P en 1min				Valor de P en 5min				Valor de P en 10min				
		1min	5min	10min	Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn			Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn			Prueba Anova/Kruskal	Prueba LSD de Fisher/Dunn		
			C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC	C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC	C vs. PCC	C vs. PSC		PCC vs. PSC		
CondH					0.043	0.0132	0.2772	0.1368	0.0172	0.0047	0.1435	0.1311	0.027	0.0077	0.2005	0.1327
CrossSampen	1ra dimensión				0.6571	0.515	0.3811	0.8196	0.3151	0.2758	0.7058	0.1463	0.3114	0.2059	0.9165	0.1721
	2da dimensión				0.6812	0.4034	0.5303	0.833	0.6092	0.4495	0.3523	0.8595	0.8835	0.7972	0.6217	0.8126
MI					0.1872	0.0877	0.7546	0.1575	0.0394	0.0112	0.1518	0.2703	0.1164	0.0382	0.2703	0.332
MIR	$\alpha=2.5$				0.3684	0.5226	0.4403	0.1582	0.2324	0.1933	0.1075	0.7576	0.2817	0.1338	0.2253	0.7744
	$\alpha=3$				0.4363	0.6121	0.4403	0.201	0.2459	0.2088	0.1124	0.7408	0.2817	0.1338	0.2253	0.7744
	$\alpha=4$				0.4263	0.5815	0.4535	0.1933	0.2492	0.201	0.1175	0.7744	0.2817	0.1338	0.2253	0.7744
	$\alpha=5$				0.4288	0.537	0.4943	0.1933	0.2353	0.1859	0.1124	0.7913	0.3007	0.1456	0.2338	0.7913

Fig.12. Se visualiza una tabla con los resultados del análisis de las señales RR|SRP mediante las pruebas estadísticas de normalidad (con criterio de Shapiro-Wilk), ANOVA de una vía y/o prueba de Kruskal Wallis, prueba LSD de Fisher y prueba de Dunn los resultados se dividen en 3 grupos principales de acuerdo con el segmento de análisis (1 minuto, 5 minutos y 10 minutos), además en cada uno de ellos se visualiza el análisis de diferencias significativas $p < 0.05$ en subgrupos, la diferencia significativa general compara todos los grupos de forma conjunta en la misma prueba, por otra parte los otros análisis comparan un grupo contra otro de forma individual: Grupo Control vs. Grupo de preeclampsia con criterios (C vs. PCC), Grupo Control vs. Grupo de preeclampsia sin criterios (C vs. PSC), Grupo de preeclampsia con criterios vs. Grupo de preeclampsia sin criterios (PSC vs. PCC). Los valores de p se encuentran clasificadas por colores: valores de $p > 0.21$ se encuentran marcado con color rojo, valores de $0.11 < p < 0.21$ en color naranja, valores de $0.050 < p < 0.11$ en color amarillo y valores que presentan una diferencia significativa $p < 0.05$ se encuentran marcados de color verde.

Método, segmento y señales de análisis	Grupos	Mín.	Max.	Rango	Media	Desviación estándar	Error estándar de la estimación
CondH 1min RR/SRP	C	5.842	6.291	0.4494	6.157	0.132	0.0398
	PCC	5.096	6.476	1.38	5.725	0.4942	0.149
	PSC	4.97	6.401	1.431	5.976	0.4253	0.1282
CondH 5min RR/SRP	C	6.936	8.099	1.163	7.402	0.3523	0.1062
	PCC	5.58	7.906	2.326	6.626	0.7472	0.2253
	PSC	6.232	7.865	1.633	7.021	0.6183	0.1864
CondH 10min RR/SRP	C	7.069	8.514	1.445	7.657	0.3809	0.1148
	PCC	5.663	8.389	2.726	6.844	0.8777	0.2646
	PSC	6.385	8.196	1.811	7.284	0.651	0.1963
MI 5min RR/BB	C	5.653	7.65	1.997	6.459	0.6359	0.1917
	PCC	4.602	7.289	2.687	5.765	0.8809	0.2656
	PSC	4.886	7.276	2.39	6.123	0.8147	0.2456
MI 10min RR/BB	C	5.277	7.67	2.393	6.155	0.6985	0.2106
	PCC	3.934	6.79	2.856	5.382	0.9558	0.2882
	PSC	4.579	7.118	2.539	5.814	0.8704	0.2624
MI 5min RR/SRP	C	0.1514	0.3347	0.1833	0.1996	0.04912	0.01481
	PCC	0.07948	0.2617	0.1822	0.1374	0.05565	0.01678
	PSC	0.08265	0.3218	0.2391	0.1693	0.07744	0.02335
MI 10min RR/SRP	C	0.08189	0.1955	0.1136	0.1091	0.03238	0.009762
	PCC	0.0399	0.1517	0.1118	0.08047	0.03463	0.01044
	PSC	0.04849	0.1577	0.1092	0.09648	0.03864	0.01165
MIR2.5 10min RR/BB	C	6.862	8.459	1.597	7.452	0.4437	0.1338
	PCC	6.169	7.785	1.616	6.958	0.5557	0.1676
	PSC	5.981	8	2.018	7.185	0.5972	0.1801
MIR3 10min RR/BB	C	7.515	8.72	1.206	7.965	0.3479	0.1049
	PCC	7.101	8.152	1.052	7.619	0.3659	0.1103
	PSC	6.794	8.404	1.611	7.759	0.4544	0.137

Fig.13. Se presenta la estadística descriptiva de aquellos grupos que han presentado un nivel de significancia estadística $\rho < 0.05$, la estadística define el valor más pequeño obtenido por el método no lineal (min), el valor máximo (Max), el rango de los valores, el promedio (media), la desviación y el error estándar de la estimación de cada subgrupo: Control (C), Preeclampsia sin criterios (PSC) y Preeclampsia con criterios (PCC), todos los grupos cuentan con n=11.

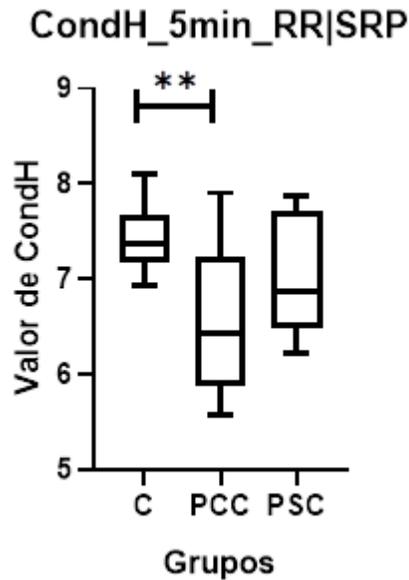


Fig.14. En esta figura se presenta un gráfica de cajas de los grupos C, PSC y PCC, y la cuantificación del acoplamiento existente entre las señales RR|SRP por medio de la CondH durante un periodo de 5 minutos, además se destaca un nivel de significancia estadística de $\rho < 0.01$ (**) entre los grupos C y PCC a través de la prueba post-hoc de LSD Fisher.

En la Fig.14 se puede visualizar el grupo que presenta el nivel de significancia estadística más bajo ($\rho = 0.0047$), este resultado fue obtenido después de aplicar una prueba paramétrica (ANOVA de una vía) a los resultados del procesamiento no lineal CondH durante un segmento de 5 minutos. En el mismo sentido, el resultado de la estadística descriptiva aplicada a este grupo (Fig.13) muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) en cuanto a la media de los grupos (C: 7.4020 ± 0.3523 vs. PCC: 6.626 ± 0.7472) en los que además se puede notar un comportamiento descendente en cuanto a sus cifras proporcional al bienestar de las participantes (presencia de preeclampsia con o sin criterios de severidad), siendo esto igualmente perceptible en los parámetros min y máx. En contraste, el rango y la desviación estándar fueron más altos en los grupos de participantes preeclámpicas, siendo el grupo PCC aquel con una SD más alta, reflejando así una dispersión de los datos respecto a la media más grande.

Es importante señalar que las diferencias estadísticas aplican únicamente en la comparación de los grupos C y PCC, pues el resto de las comparaciones (C vs. PSC y PCC vs PSC) reflejaron valores de $\rho = 0.1435$ y $\rho = 0.1311$ respectivamente. Por su parte, las Fig.15, muestra gráficamente los resultados del mismo análisis cuantitativo del acoplamiento CRP mediante CondH, pero en segmentos de 1 (A) y 10min (B), en ambos se puede ver la presencia de diferencias significativas $\rho < 0.05$ entre los grupos C y PCC (C: 0.4494 ± 0.1320 vs. PCC: 5.7250 ± 0.4942), sin embargo, el nivel de significancia estadística es menor en el análisis de 10 minutos (Fig.15 A) siendo $\rho = 0.0077$ (**). Adicionalmente, la estadística descriptiva aplicada a estos grupos (Fig.13) nuevamente presenta un comportamiento “descendente” proporcional al estado de salud de las participantes para los valores de media min y max, en contraste y nuevamente el rango y la SD fueron más altos en los grupos con preeclampsia.

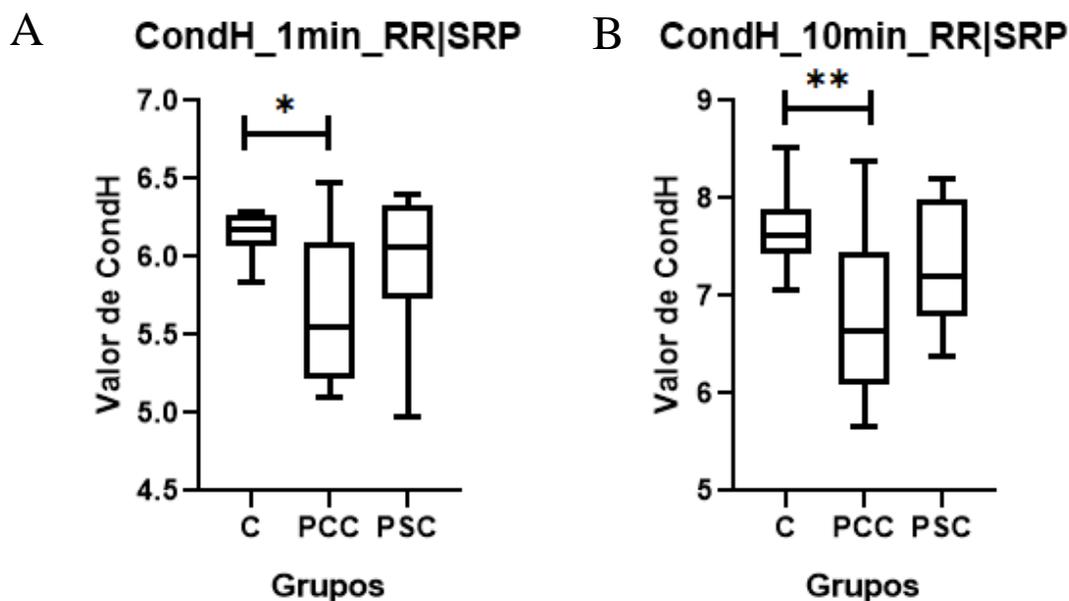


Fig.15. Gráfica de cajas en las que se contrastan los grupos C, PSC y PCC cuantificando el acoplamiento CRP existente entre sus participantes a partir de las señales RR|SRP por medio de la CondH durante un periodo de 1 minuto (A) y 10 minutos (B), además es apreciable un nivel de significancia estadística de $0.01 < p < 0.05$ (*) entre los grupos C y PCC a través de la prueba post-hoc de LSD Fisher.

Algunos resultados del análisis del acoplamiento CRP mediante el método de información mutua también obtuvieron diferencias con un nivel de significancia $\rho < 0.05$ (*) entre los grupos C vs. PCC; si bien estos resultados corresponden al procesamiento de segmentos de 5 y 10 minutos, fueron aplicados a conjuntos de señales distintos, los dos primeros a partir de las señales RR|BB (Fig.17 (A) y (B)) y el tercero y cuarto a las señales RR|SRP (Fig.17 (C) y (D)). Esencialmente los resultados siguieron el mismo comportamiento descrito en párrafos anteriores, esto es con los valores de MI más altos para el grupo control, seguidos del grupo PSC y los más bajos para el grupo PCC.

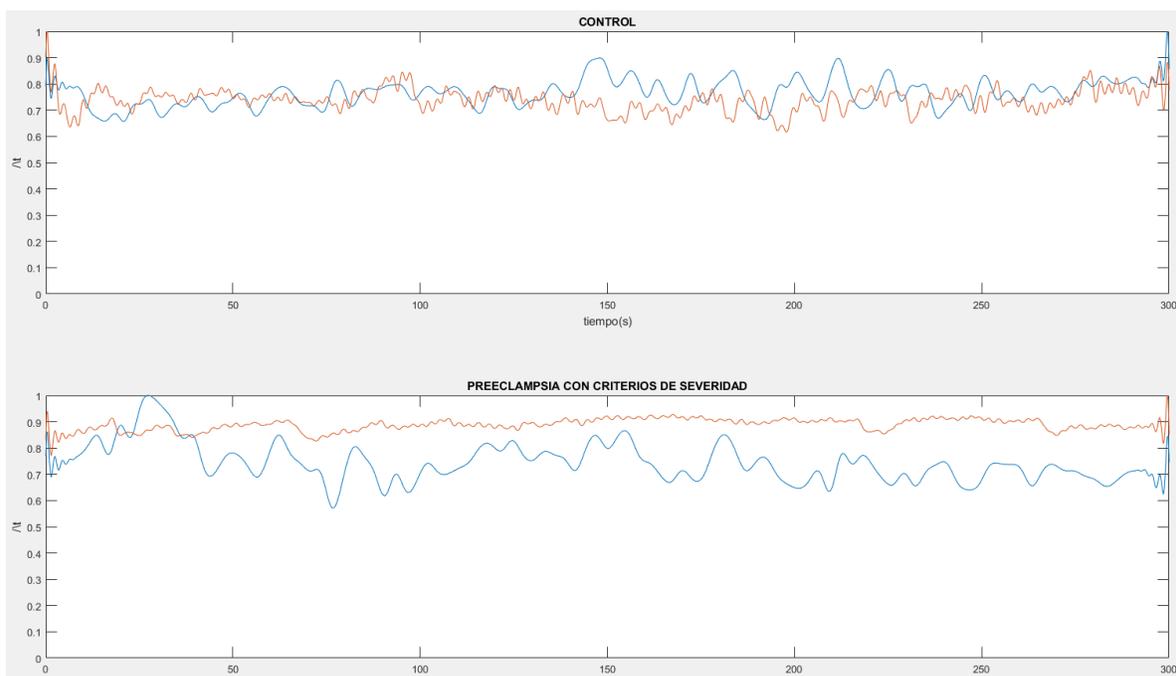


Fig.16. Se puede visualizar una representación gráfica del acoplamiento CRP medido a partir de las señales de RR|BB en dos pacientes que pertenecen a los grupos C y PCC, se debe destacar que el comportamiento de dicho acoplamiento es mayormente notable en la mujer control, pues ambas señales parecen seguir un mismo comportamiento, contrario a esto, las señales de la mujer preclámptica aparentan ser tener un comportamiento distinto.

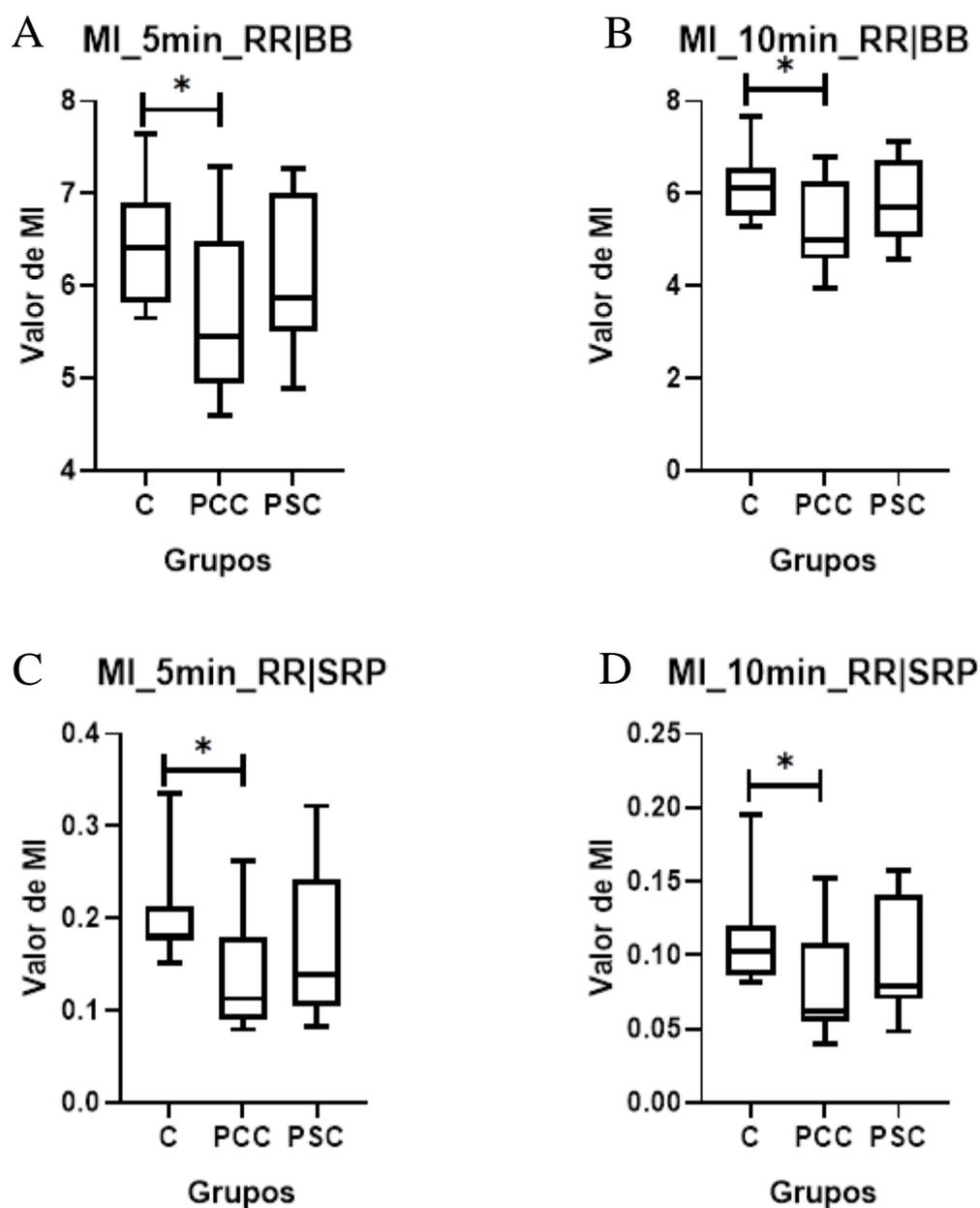
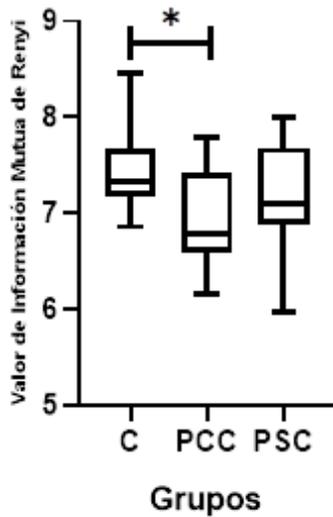


Fig.17. Puede visualizarse una gráfica de cajas en las que se contrastan los grupos C, PSC y PCC cuantificando el acoplamiento CRP existente entre sus participantes a partir de las señales RR|BB por medio de la MI durante un periodoG de 5 minutos (A) y 10 minutos (B), En este mismo sentido pueden visualizarse el mismo análisis pero aplicado a las señales RR|SRP durante segmentos de 5 minutos (C) y 10 minutos (D), además en todos los paneles es apreciable un nivel de significancia estadística de $0.01 < p < 0.05$ (*) entre los grupos C y PCC a través de la prueba post-hoc de LSD Fisher (A y B) y Dunn (C y D)

A MIR2.5_10min_RR|BB



B MIR3_10min_RR|BB

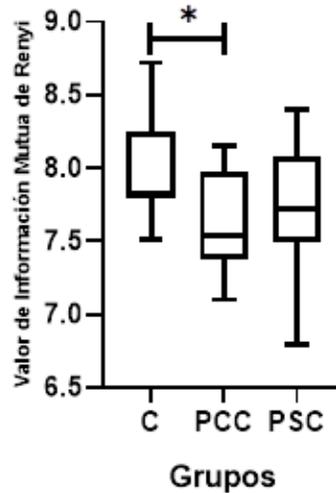


Fig.18. Puede visualizarse una gráfica de cajas en las que se contrastan los grupos C, PSC y PCC cuantificando el acoplamiento CRP existente entre sus participantes a partir de las señales RR|BB por medio de la MIR y un valor de divergencia $\alpha = 2.5$ (A) y $\alpha = 3$ (B) durante un periodo de 10 minutos, además es apreciable un nivel de significancia estadística de $0.01 < p < 0.05$ (*) entre los grupos C y PCC.

Finalmente, en la Fig. 18 se presentan gráficas correspondientes a los grupos de C, PSC y PCC analizados durante un segmento de 10 minutos mediante el método de MIR aplicado a las señales RR|BB, dichos grupos presentaron un nivel de significancia estadística de $\rho < 0.05$ (*). Fundamentalmente, en estos análisis se obtuvieron resultados concordantes a los anteriores, con la diferencia significativa presente en los grupos C vs. PCC (C 7.4520 ± 0.4437 vs. PCC: 6.9580 ± 0.5557 (A) y C 7.9650 ± 0.3479 vs. PCC: 7.6190 ± 0.3659 (B)) y con parámetros de media, min y max de MIR más altos en el grupo C, seguidos por el grupo PSC y al final el PCC (Fig.13). Adicionalmente, es importante señalar que aun cuando el método utilizado fue el mismo (MIR), el grado de divergencia utilizado para él fue distinto, esto fue: $\alpha = 2.5$ (A) y $\alpha = 3$ para la (B).

9. DISCUSIÓN

El estudio exploratorio que se presenta en este documento es uno de los primeros trabajos en investigar las interacciones cardiacas y respiratorias utilizando una cuantificación del acoplamiento CRP mediante métodos no lineales basados en la teoría de la información mujeres con preeclampsia con o sin criterios de severidad en distintos grupos de análisis y además en de distintos segmentos de tiempo (1,5 y 10 minutos). De hecho este estudio destaca de la habitual investigación de la patología preecláptica en el campo del procesamiento de señales fisiológicas mediante el uso de parámetros relativos a la VFC (33–35,39,40,49) normalmente relacionada a un patrón específico que refleja un aumento de la actividad simpática en la preeclampsia o estado de hiperactividad simpática con disminución del control parasimpático de la frecuencia cardíaca. En este sentido, podría señalarse que un análisis aplicado a un conjunto de dos señales fisiológicas como la cardíaca y respiratoria es consistentemente un método novedoso para explorar el bienestar de mujeres con la patología y que de acuerdo con los resultados de este estudio podría ofrecer una forma complementaria de monitorizar y evaluar la patología preecláptica así como el grado de severidad de esta, tomando en cuenta la importancia de diagnosticar esta enfermedad de manera objetiva y precisa.

De acuerdo con la Fig.13 la cual presenta estadística descriptiva de las medidas obtenidas de CondH, MI y MIR que tuvieron diferencias significativas en los grupos, al analizar el acoplamiento CRP en diferentes estados de la patología preecláptica (con o sin criterios de severidad), se puede afirmar que en el presente estudio existe una tendencia creciente en la media de estos parámetros proporcionales al grado de bienestar materno de participantes. En otras palabras, si el grado de severidad preecláptica de las pacientes es moderado (preeclampsia sin criterios de severidad) existirá una caída en las cifras de dichos resultados y que cuando la participante se encuentre en un estado de preeclampsia con criterios de severidad existirá un decremento aún más grande incluso estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Estas afirmaciones también pueden ser apreciadas gráficamente dentro las

Fig.15 y 17-18 cuyas cajas demuestran que la mediana del grupo C siempre fue la más alta, seguida por el grupo PSC y al final el grupo PCC.

Por lo que se refiere a la interpretación de estos resultados, de acuerdo a la literatura existe una misma lógica aplicable para los tres métodos que presentaron diferencias significativas entre los grupos C y PCC: respecto a la MI cuando esta toma un valor que tienda a 0, se sugerirá una menor asociación entre las variables de estudio (señales RR|BB o RR|SRP), en contraste si la MI muestra tendencia a un valor positivo esta asociación será mayor, así mismo debido a que la MIR cuantifica la cantidad de información compartida entre dos variables, MIR también asignará un valor alto cuando las variables de estudio estén fuertemente correlacionadas y un valor bajo cuando sean fuertemente independientes y finalmente siguiendo esta misma idea si la CondH esta es más cercana a la entropía de la variable $+ H(x)$, el acoplamiento CRP será mayor y si CondH tiende a 0 el acoplamiento CRP será menor, así mismo (45,59).

En resumen, cuando los valores de los métodos CondH, MI, MIR sean más bajos indicaran un disminución del acoplamiento CRP, en contraste cuando sean más altos representaran un aumento de este. Por consiguiente, la tendencia creciente de estos parámetros en orden de grupos PCC, PSC y C, refleja a su vez un posible desacoplamiento CRP asociado al grado de severidad preecláptica. Este desacoplamiento CRP ya ha sido explorado en otros estudios durante distintos estados como depresión, esquizofrenia, apneas de prematuridad, el síndrome de muerte súbita del lactante, la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de Rett (24,26,62). En dichas investigaciones se ha concluido la existencia de una relación entre un desacoplamiento CRP ligado a un proceso patológico que normalmente altera en cierta medida la actividad nerviosa vagal ligado a una presunta disautonomía en las funciones reguladoras de los sistemas cardíaco y respiratorio. Esto se explica debido a que las actividad del sistema cardiovascular y el respiratorio se encuentran relacionadas de forma anatómica y fisiológica, dicha relación es establecida a través de las redes del tronco encefálico y las neuronas

cardiacas vágales del ASR, esto debido a que las interacciones existentes entre la red de sistemas oscilatorios cardíaco (específicamente la frecuencia cardíaca) y el respiratorio se rigen principalmente por la modulación vagal (26,41,62).

Estrictamente, un acoplamiento CRP alto crea sinergias que promueven una fisiología saludable, en consecuencia y de acuerdo con el párrafo anterior una reducción en dicho acoplamiento sugeriría una disminución en la actividad vagal eferente de la red autonómica y en consecuencia en una disautonomía autonómica en el organismo debido de una disminución del control parasimpático (62,63).

Con base en esto, los hallazgos de este estudio sugieren la existencia de una disautonomía autonómica de la actividad vagal en consecuencia de un posible desacoplamiento CRP ocasionado por la patología preecláptica la cual se encuentra mayormente diferenciada con la presencia de criterios de severidad, esto puede explicarse quizá a que una baja en la modulación vagal contribuye a una disminución de las moléculas vasodilatadoras del endotelio (disfunción endotelial) como la prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico (NO, derivado de l-arginina) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, cuya falta durante el embarazo generaría una mayor crisis hipertensiva característica del estado preecláptico, finalmente esto se asociaría con daño a órgano blanco y en consecuencia en la presencia de criterios de severidad (tabla.1) (1–4,9,10,64).

Un punto sumamente relevante en nuestros resultados es la presencia única de diferencias significativas en la comparación de los grupos C vs. PCC, pues pese a que la estadística descriptiva si evidencia una disminución del acoplamiento CRP en el grupo PSC en comparación al grupo C (Fig.13), después de la aplicación de las pruebas ANOVA o Kruskal Wallis no hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) presentes entre las comparaciones de los grupos C vs. PSC o PSC vs. PCC. Este hecho puede significar que las modificaciones vágales en el acoplamiento CRP encontradas durante el estado preecláptico no parecen impactar cuando esta no se encuentra acompañado de criterios de severidad. Dicho de otro modo, la

disautonomía autonómica causada durante la preeclampsia se manifiesta cuando existan criterios de severidad asociados a esta (26,62,63); cabe resaltar que dichos criterios de severidad en nuestra muestra se apegan a los criterios del ACOG identificados mediante estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y perfil hepático) (6,10,51).

Para el análisis de los sistemas cardíaco y respiratorio, así como para la cuantificación de las interacciones entre ellos, se han propuesto una variedad de métodos (28). Particularmente el principal objetivo del estudio fue evaluar dicho acoplamiento en mujeres sanas y con preeclampsia, explorando cambios fisiológicos entre las distintas condiciones utilizando distintos métodos de análisis y durante distintos segmentos de tiempo, en consecuencia y derivado de los resultados obtenidos se pudieron identificar parámetros potenciales que pudieran discriminar mujeres sanas y que en nuestro caso resultaron destacar del resto de análisis.

Los análisis con mayor diferencia significativa fueron los siguientes: CondH 1min RR|SRP, CondH 5min RR|SRP, CondH 10min RR|SRP, MI 5min RR|BB, MI 10 min RR|BB, MI 5min RR|SRP, MI 10 min RR|SRP, MIR2.5 10min RR|BB y MIR3 min RR|BB; si bien todos ellos demostraron un nivel de significancia $p < 0.05$ (*): análisis en la Fig.14 y 15 (B) se destaca que el grupo CondH 5min RR|SRP se encontró el valor de significancia estadística más pequeño entre los grupos C y PCC $p = 0.0047$ (**), siendo incluso más bajo que el análisis de un segmento de 10 minutos en las mismas señales de RR|SRP utilizando CondH ($p = 0.0077$ (**)), también es conveniente acotar que el método de MI logró no solamente obtener una diferenciación $p < 0.05$ (*), sino que además logró realizarlo en segmentos de 5 y 10 minutos para ambas variante de análisis (RR|BB y RR|SRP), finalmente es preciso señalar que el método MIR únicamente logro diferenciar los cambios en el acoplamiento CRP entre grupos C y PCC en segmentos de 10 minutos.

Estos resultados, podría llevarnos a considerar que una adquisición, tratamiento y análisis de 5 minutos en entre las señales RR|SRP o RR|BB mediante los métodos CondH y MI sería suficiente para encontrar modificaciones significativas en el acoplamiento CRP en una mujer preecláptica con criterios de severidad.

Ahora bien, con base en la alternativa del análisis de los conjuntos de señales RR|BB o RR|SRP puede acotarse que se encontraron 4 grupos y 5 grupos respectivamente los cuales mostraron una diferenciación del acoplamiento CRP estadísticamente significativa, esto sugeriría que el análisis de RR|SRP puede ser un mejor método de cuantificación y diferenciación, sin embargo debido a que propiamente la aplicación de un método de análisis depende de aquello que se quiera explorar, consideramos que la aplicación de una variante u otra es válida para explorar los cambios autonómicos que el estado preecláptico ocasiona. Por otra parte, en términos de eficacia durante la adquisición de la señal, el análisis de las señales RR|SRP demostró superioridad al requerir en la mayoría de sus grupos una adquisición tratamiento y análisis de 5 minutos para diferenciar los parámetros relativos al acoplamiento CRP.

De manera interesante puede señalarse que pese a la existencia de estudios en los que el uso de la CrossSampEn ha logrado detectar diferencias en el acoplamiento CRP en distintos estados patológicos (24,26,28,45,62) , en nuestro estudio dirigido a mujeres con preeclampsia esto no se logró en ninguna de las variantes de análisis realizada.

10. CONCLUSIONES

El presente estudio exploró los cambios fisiológicos en el acoplamiento cardiorrespiratorio en mujeres controles sanas y con diferentes niveles de severidad de preeclampsia, por medio de métodos no lineales basados en la teoría de la información (entropía muestral cruzada, entropía condicional, información mutua e información mutua de Rényi). Los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que, en mujeres con preeclampsia podría existir un desacoplamiento cardiorrespiratorio causado probablemente por las modificaciones autonómicas vagales introducidas por el estado patológico en el sistema cardiorrespiratorio. De igual manera, se puede concluir que la presencia criterios de severidad asociados a la enfermedad (tal como las mujeres del grupo PCC) aumenta la severidad de este desacoplamiento.

Adicionalmente, se encontró que los métodos basados en la teoría de la información de CondH, MI y MIR fueron aquellos que presentaron valores más pequeños de significancia estadística comparados con χ^2 , por lo que podrían ser apropiados para identificar el desacoplamiento CRP en mujeres preeclámpticas. Así mismo, los resultados sugieren que el análisis de segmentos de 5 minutos en el conjunto de señales RR|BB o principalmente de RR|SRP pudieran ser suficientes para cuantificar el acoplamiento CRP y encontrar diferencias estadísticas entre diferentes condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. De este modo, estos enfoques de estudio podrían proporcionar un mejor conocimiento de los mecanismos reguladores de la interacción cardiorrespiratoria materna, por lo que se consideran herramientas prometedoras que podrían llegar ser capaces de proporcionar información de pronóstico clínico adicional para detectar los cambios autonómicos de la actividad vagal en mujeres con preeclampsia o proporcionar indicadores de bienestar complementarios a otras técnicas tradicionales de estudio de la etiología preeclámptica.

11. PROPUESTA DE APLICACIONES CLINICAS Y FUTURAS INVESTIGACIONES

La extensión de esta investigación a otros estudios es necesaria, particularmente animamos a otros investigadores a explorar una diferenciación entre una condición clínicamente sana y preeclampsia sin criterios de severidad bajo los métodos descritos en este documento en un número suficientemente alto de sujetos para aumentar la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, se cree que una posible aplicación clínica de cuantificación del acoplamiento CRP, sería la monitorización materna de este durante embarazos a término, con el propósito de tener un parámetro clínico adicional que en el campo de la gineco-obstetricia podría apoyar a conocer el estado de salud del binomio materno durante las últimas semanas de gestación y quizá durante el trabajo de parto.

Un aspecto interesante de este estudio es la influencia de la variable de divergencia α sobre la cuantificación del acoplamiento CRP, pues de acuerdo con la Fig. 16 y 17 valores de α menores a 3 podrían establecer una diferencia estadística más alta y en consecuencia mejor entre los grupos C, PSC y PCC. De hecho ya se ha planteado el investigar las propiedades dependientes del conjunto de datos del parámetro α , y si esto se puede adaptar para proporcionar un mejor resultado para diferentes tipos de conjuntos de datos (59). En nuestro caso, esto significaría s investigar más a fondo su relación con los efectos que el ritmo cardíaco y respiratorio tienen sobre el método de MIR.

12. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este estudio fue una muestra reducida por grupo de análisis el cual fue notablemente reducido (11 participantes). La razón de ello es la dificultad de encontrar pacientes con las características descritas en los criterios de inclusión y exclusión, pues en su mayoría las pacientes del hospital presentan comorbilidad durante la preeclampsia (diabetes gestacional o hipertensión crónica), anexo a esto el estudio se realizó únicamente en embarazos a término, debido a ello una gran cantidad de pacientes preeclámpticas fueron excluidas al encontrarse debajo de la semana 37 de gestación.

Esta investigación fue realizada a la par de un servicio de atención de urgencias para las pacientes, debido a esto, no fue posible realizar mediciones en pacientes con la patología que no hubieran recibido medicación previa a la adquisición de la señal (en las que se incluye habitualmente: Omeprazol 40mg, Metoclopramida 10mg , Nifedipina 30 mg y Solución Hartman 1000CC).

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cuando el comité de bioética del hospital Mónica Pretelini Sáenz realice la aprobación de registros (Anexo 2) y se inicie con el reclutamiento mediante los criterios de inclusión y exclusión, previo a la adquisición en las señales se le entregará una carta de consentimiento informado a las participantes que aborde temas relacionados al estudio, los riesgos y beneficios de este, la privacidad y confidencialidad de los datos (Anexo 3) y sobre todo la declaración de consentimiento mediante la firma de la participante. (Ver Anexo 1).

Los riesgos del presente proyecto son mínimos de acuerdo con lo establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para salud (65); ahora bien los riesgos potenciales que implica el estudio hacia el participante son: Irritación en la piel debido al gel electrolítico usado para el registro de electrocardiografía (ECG).

El Dr. en C. José Javier Reyes Lagos es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que los participantes proporcionen, así mismo estos serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, además los datos personales que sean solicitados serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Los participantes en todo momento podrán solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de las bases y/o retirar su consentimiento para su uso (ver anexo 1).

El equipo empleado y accesorios son seguros para su uso en humanos (ver Fig.7.), puesto que cumple con el marcado internacional CE de conformidad otorgado por la Unión Europea, apoyado en la Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios; (Esta Directiva tiene por objeto garantizar un elevado nivel de protección de la salud y la seguridad de los seres humanos, el correcto funcionamiento del mercado único y la consecución de los resultados para los que están previstos) (66).

ANEXO 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN



Nombre del estudio:	Análisis de la actividad cardio-respiratoria materna, en mujeres con preeclampsia y mujeres sanas a través de métodos no lineales
Fecha aprobación por el Comité de ética	: (La fecha se incluirá una vez que el estudio haya sido aprobado por el comité de ética y la carta sea enviada para sello del CEI)
Nombre del investigador principal	Dr. José Javier Reyes Lagos
Lugar y fecha:	Toluca de Lerdo, México enero 2020
Número de registro institucional:	Sin registro (Se incluirá una vez que el estudio sea aprobado por el comité de ética)
Justificación y objetivo del estudio:	Analizar la dinámica de las señales fisiológicas cardíaca y respiratorias provenientes del binomio materno fetal en mujeres en gestación que puede tener o no un nivel de severidad preeclámpico, a través de técnicas y no lineales del procesamiento de señales.
Procedimientos:	Registro no invasivo de electrocardiograma abdominal, registro no invasivo de la señal respiratoria mediante un sensor de respiración adaptado a un dispositivo tipo banda.
Posibles riesgos y molestias:	Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son: Irritación en la piel debido al gel electrolítico usado para el registro de electrocardiografía (ECG).
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No hay un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo, si usted acepta participar, estará colaborando la comunidad científica para estudiar la etiología de preeclampsia.
Información sobre resultados	No será posible emitir ninguna conclusión individual al terminar la prueba realizada a cada voluntaria.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación de este en cualquier momento. Su decisión de participar o no en el estudio no implicará ningún tipo de consecuencia o afectará de ninguna manera.
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información (datos y muestras) que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificada con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificada.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído la información anterior y aclarando todas las dudas, si usted entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio constando que: Ha aceptado consiente y libremente participar para los fines de investigación de la Universidad Autónoma del Estado de México y el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".

	Sí	No
Se me ha leído esta carta de consentimiento.		
Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.		
He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.		
Estoy de acuerdo que se me realicen los registros durante el embarazo o el trabajo de parto.		
He entendido completamente la carta y tengo claro los procedimientos que se me realizarán.		
Estoy de acuerdo que mis datos y los de mi hijo sean utilizados con fines de investigación, conservando la confidencialidad y el anonimato.		

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Doctor Hugo Mendieta Zeron
 Colaboradores: Dr. en C. José Javier Reyes Lagos PLBM. Elias Yojairi Pichardo Carmona
 La decisión de participar o no en el estudio es: completamente voluntaria, gratuita, e independiente de la atención médica que se le proporciona en el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz". Para cualquier duda o aclaración comunicarse con el Dr. en C. José Javier Reyes Lagos, jireyes@uamex.mx; teléfono (722) 2173552 ext. 5406

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2



2021. "Año de la Consumación de la Independencia y la grandeza de México"

CONBIOÉTICA-15-CEI-005-20170615

MINUTA DE SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Siendo las 12:00 horas del día 04 de marzo del 2021, reunidos en las aulas del Hospital, se convoca de manera ordinaria al Comité de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", para evaluar Protocolo de investigación titulado:

ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD CARDIO-RESPIRATORIA MATERNA, EN MUJERES CON PREECLAMPSIA Y MUJERES SANAS A TRAVÉS DE MÉTODOS NO LINEALES.

Nombre de los solicitantes: DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS, PLBM. ELIAS YOJAIRI PICHARDO CARMONA
 No. de registro de la investigación: 2021-03-719

Vigencia: 12 meses

NIVEL DE RIESGO	<input checked="" type="checkbox"/>	SIN RIESGO	<input type="checkbox"/>	RIESGO MINIMO	<input type="checkbox"/>	RIESGO MAYOR AL MINIMO
AVANCES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO APLICA	<input type="checkbox"/>	% PRESENTADO	<input type="checkbox"/>	% PROGRAMADO
DICTAMEN	<input checked="" type="checkbox"/>	APROBADO	<input type="checkbox"/>	PENDIENTE DE APROBACIÓN	<input type="checkbox"/>	NO APROBADO

ASPECTOS EVALUADOS	EVALUACIÓN	ASPECTOS EVALUADOS	EVALUACIÓN
Valor científico o social.	CUMPLE	Evaluación independiente. Conflicto de intereses.	CUMPLE
Pertenencia científica en el diseño y conducción del estudio.	CUMPLE	Respeto a los participantes.	CUMPLE
Selección de participantes.	CUMPLE	Consentimiento informado.	N/A
Proporcionalidad de riesgos y beneficios.	CUMPLE	Autonomía y Consentimiento.	N/A
Información al sujeto de estudio.	CUMPLE		

Habiéndose leído el contenido de este instrumento, se da por terminada la sesión siendo las 12:30 horas del día 04 de marzo del 2021; el C. Hugo Mendieta Zerón Presidente del Comité de Ética en Investigación y vocales del mismo firman la presente minuta:

PRESIDENTE

 HUGO MENDIETA ZERÓN
 INVESTIGACIÓN
VOCAL

 JESÚS JAVIER OSORIO GARCÍA
 MEDICO ADCRITO
VOCAL

 VERÓNICA BEJARANG ORIHUELA
 PSICÓLOGA

VOCAL SECRETARIO

 JORGE ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ
 MEDICO ADCRITO
VOCAL

 ACELA MARLEN SANTAMARÍA BENHÚMEA
 CAPACITACIÓN
REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD

 ALMA CUEVAS GEORGE

DRA. YFC

SECRETARÍA DE SALUD
 INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Paseo Toluca s/n Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Tel y fax.: (01 722) 2765540.
 hospital.maternoperinatal@salud.gob.mx

2021. "Año de la Consumación de la Independencia y la grandeza de México"

No. registro Cofepris: 19 CI 15 106 021

MINUTA DE SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Siendo las 12:00 horas del día 04 de marzo del 2021, reunidos en las aulas del Hospital, se convoca de manera ordinaria al Comité de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", para evaluar Protocolo de investigación titulado:

ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD CARDIO-RESPIRATORIA MATERNA, EN MUJERES CON PREECLAMPSIA Y MUJERES SANAS A TRAVÉS DE MÉTODOS NO LINEALES.

Nombre de los solicitantes: DR. EN C. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS, PLBM. ELIAS YOJAIRI PICHARDO CARMONA
No. de registro de la investigación: 2021-03-719

Vigencia: 12 meses

Table with 3 columns: NIVEL DE RIESGO AVANCES DICTAMEN, SIN RIESGO, NO APLICA, APROBADO, RIESGO MINIMO, % PRESENTADO, PENDIENTE DE APROBACIÓN, RIESGO MAYOR AL MINIMO, % PROGRAMADO, NO APROBADO.

Habiéndose leído el contenido de este instrumento, se da por terminada la sesión siendo las 12:30 horas del día 04 de marzo del 2021; el C. MIGUEL ANGEL LÓPEZ ESQUIVEL, Presidente del Comité de Investigación y vocales del mismo firman la presente minuta:

PRESIDENTE
MIGUEL ANGEL LÓPEZ ESQUIVEL
ENCARGADO DE TELEMEDICINA
VOCAL
PATRICIA JOHANÉ OSTÍA BARZA
NEONATOLOGÍA
VOCAL
NANCY RITA YELIZ SANTAMARÍA BENVHÚMEA
ADMINISTRATIVO
REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD
JOSÉ ANTONIO GARCÍA CAMPOS

VOCAL SECRETARIO
ROSAURA PÉREZ MARTÍNEZ
ENSEÑANZA DE ENFERMERÍA
VOCAL
CARLOS ROBERTO GUZMÁN CABRERA
ENSEÑANZA MÉDICA
VOCAL
PAMELA MONTSERRAT NAVA DÍAZ
NUTRICIÓN

DRA. YFC

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Paseo Tollocan s/n Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Tel y fax.: (01 722) 2765540.
hospital.maternoperinatal@salud.gob.mx

ANEXO 3



2021. "Año de la Consumación de la Independencia y la grandeza de México"

Departamento: Dirección/Unidad de Enseñanza,
Investigación y Capacitación
Oficio Número: 208C0101113100T/UE/349/2021
Asunto: **Solicitud de listado expedientes clínicos.**

Toluca, México., a 24 de mayo de 2021.

LIC. JUAN JESÚS PORTILLA VILLAVICENCIO
JEFE DE LA UNIDAD DE INFORMACIÓN,
PLANEACIÓN, PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN

Por medio de este conducto solicito poder consultar los expedientes de las pacientes cuyos nombres se anexan para continuar con el proyecto "Análisis de la actividad cardiorrespiratoria materna, en mujeres con preeclampsia y mujeres sanas a través de métodos no lineales". el cual se encuentra aprobado en el Hospital.

Los investigadores a cargo son:

- Elías Yojairi Pichardo Carmona:
Correo electrónico: eliaspichardoc@gmail.com,
celular: 722 493 8084
- Rosselin Gabriela Ceballos Juárez



Sin más por el momento me despido con un cordial saludo.

Atentamente



[Handwritten Signature]
DRA. YOLANDA FLORES CÁNOVAS
JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN
Y BOÉTICA



C.c.p. Minutario
*DR.HMZ.*LIC.NHSB

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" 217000000-004-08
Paseo Tollocaan s/n Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Tel y fax: (01 722) 2765540.
hospital.maternoperinatal@salud.gob.mx

ANEXO 4

Grupo	No. De participante	ID	CANAL DE ECG	SEGMENTACIÓN					
				1 MINUTO		5 MINUTOS		10 MINUTOS	
				Ti (S)	Tf (S)	Ti (S)	Tf (S)	Ti (S)	Tf (S)
Control (C)	1	78429	1	600	660	600	900	600	1200
	2	80831	1	5	65	5	305	5	605
	3	80639	1	220	280	220	520	220	820
	4	77399	1	1000	1060	1000	1300	1000	1600
	5	80190	1	510	570	510	810	510	1110
	6	57155	3	1090	1150	1090	1390	1090	1690
	7	78786	2	10	70	10	310	10	610
	8	77195	1	1022	1082	1022	1322	1022	1622
	9	10157	1	500	560	500	800	500	1100
	10	78088	1	401	461	401	701	401	1001
	11	80658	2	1	61	1	301	1	601
Preeclampsia sin criterios	1	83271	1	290	350	290	590	290	890
	2	10347	1	1361	1421	473	773	473	1073
	3	79819	1	402	462	402	702	402	1002
	4	77705	2	876	936	876	1176	876	1476
	5	82297	1	748	808	748	1048	748	1348
	6	83806	1	467	527	467	767	467	1067
	7	77692	1	99	159	99	399	1	601
	8	78828	1	610	670	112	412	112	712
	9	78458	2	291	351	480	780	291	891
	10	84027	1	3	63	3	303	3	603
	11	83819	1	276	336	276	576	276	876
Preeclampsia con criterios	1	78704	1	201	261	201	501	201	801
	2	79374	1	201	261	201	501	201	801
	3	80496	1	2373	2433	2373	2673	2373	2973
	4	78420	1	804	864	804	1104	804	1404
	5	79991	1	970	1030	970	1270	970	1570
	6	78392	1	54	114	54	354	54	654
	7	78686	1	751	811	988	1288	751	1351
	8	70530	1	320	380	320	620	760	1360
	9	83938	1	399	459	399	699	399	999
	10	84517	1	966	1026	966	1266	966	1566
	11	84720	1	220	280	220	520	220	820

Se detalla la relación de grupos (C, PSC y PCC), participantes del estudio, el canal de ECG analizado y la segmentación realizada, esta última se encuentra dividida en: 1 minuto, 5 minutos y 10 minutos, cada segmento cuenta con segundo de inicio de segmentación Ti(s) y un segundo de fin de segmentación Tf(s).

ANEXO 5

Grupo	ID	Señales	Segmento	Entropía Condicional (condH)	Entropía Muestral Cruzada (CrossSampen)		Información Mutua (MI)	Información Mutua de Renyi (Mir)			
					1ra dimensión	2da dimensión		$\alpha=2.5$	$\alpha=3$	$\alpha=4$	$\alpha=5$
Control	78429	RR BB	1	0.328953535	2.26316155	0.232553095	6.415674725	6.874448665	6.99688535	7.193346368	7.33558687
Control	80831	RR BB	1	0.520571926	1.769501632	0.161140026	6.386694344	6.846909949	6.969927277	7.168449453	7.313415277
Control	80639	RR BB	1	0.731465828	1.882160327	0.116515224	5.985942131	6.650659135	6.810019881	7.056257371	7.229097156
Control	77399	RR BB	1	0.358646619	1.729792025	0.135739542	6.269058178	6.738925358	6.875122933	7.098314516	7.260815215
Control	80190	RR BB	1	0.847570721	1.648154856	0.136541468	6.027689928	6.610189266	6.774382381	7.033103651	7.213891008
Control	57155	RR BB	1	0.390509068	1.823672896	0.163909235	6.060370946	6.576009487	6.731122126	6.988558804	7.176173699
Control	78786	RR BB	1	0.499075564	1.762723943	0.177925945	6.240449776	6.729262869	6.866933643	7.090612215	7.253197129
Control	77195	RR BB	1	0.713435246	1.670845981	0.178435565	5.953813569	6.60314084	6.780828712	7.053531328	7.237797186
Control	10157	RR BB	1	0.771381826	1.616027028	0.272996288	5.50087602	6.341819608	6.571512433	6.912805824	7.134442757
Control	78088	RR BB	1	0.538459336	1.780402543	0.197928514	5.998013918	6.608784166	6.776701262	7.039666816	7.221814116
Control	80658	RR BB	1	0.384321465	1.874358519	0.227641392	6.351146071	6.910403104	7.047154695	7.253020929	7.392451378
Preeclampsia con criterios	78704	RR BB	1	0.490878842	1.6232387	0.249588593	5.452787556	6.265684424	6.501067876	6.857019778	7.090197628
Preeclampsia sin criterios	79374	RR BB	1	0.340244057	1.519940937	0.130321961	5.153523478	6.204095815	6.485464419	6.876035603	7.114222649
Preeclampsia con criterios	80496	RR BB	1	0.393602869	2.039404591	0.218121327	6.177798315	6.76194089	6.910070125	7.138226556	7.29666852
Preeclampsia con criterios	78420	RR BB	1	0.367928023	1.940065264	0.16443249	6.575485047	6.990603505	7.100067599	7.275163754	7.401628136
Preeclampsia con criterios	79991	RR BB	1	0.208011834	1.997808302	0.179230364	5.250865228	6.130880948	6.399830679	6.798403465	7.051201658
Preeclampsia con criterios	78392	RR BB	1	0.588315062	1.535886781	0.223904609	5.200516926	6.163877944	6.434823901	6.825662323	7.071052169
Preeclampsia con criterios	78686	RR BB	1	0.96363088	1.788204923	0.196561856	6.239661856	6.814748293	6.957258662	7.174373701	7.324535314
Preeclampsia con criterios	70530	RR BB	1	0.376124744	1.917527471	0.365859854	6.24425628	6.77925602	6.92818998	7.161348852	7.321687053
Preeclampsia con criterios	83938	RR BB	1	0.670282275	1.384012634	0.201870563	5.128537355	6.033220716	6.303747867	6.71267175	6.978589121
Preeclampsia con criterios	84517	RR BB	1	0.328953535	1.932728132	0.300841694	4.9124474	5.804017162	6.119343071	6.597469796	6.898466264
Preeclampsia con criterios	84720	RR BB	1	0.434586475	1.707590747	0.228275281	5.996094269	6.707854756	6.880511234	7.135446337	7.303789656
Preeclampsia sin criterios	83271	RR BB	1	0.446801434	2.116814997	0.205581045	6.681936557	7.083220989	7.185450597	7.346240511	7.46056643
Preeclampsia sin criterios	10347	RR BB	1	0.421286834	1.623409014	0.187649984	6.342916594	6.511535011	6.87592391	6.87592391	7.097224619
Preeclampsia sin criterios	79819	RR BB	1	0.438604713	1.993729943	0.217363544	6.111208245	6.741348973	6.900434571	7.140083253	7.302071617
Preeclampsia sin criterios	77705	RR BB	1	0.186515471	2.07234504	0.642658651	6.642658651	7.025599009	7.129670606	7.297970242	7.42021879
Preeclampsia sin criterios	82297	RR BB	1	0.683476049	1.77612712	0.167099184	6.372006602	6.899340534	7.028093291	7.226141962	7.364732601
Preeclampsia sin criterios	83806	RR BB	1	0.750240369	1.650252209	0.44790682	4.457016787	5.881985638	6.237655246	6.71007404	6.989793057
Preeclampsia sin criterios	77692	RR BB	1	1.136625332	1.267705415	0.147074688	4.950496835	6.01354325	6.306793742	6.729713812	6.996190654
Preeclampsia sin criterios	78828	RR BB	1	0.582127459	1.505152955	0.219537018	5.648317642	6.334537824	6.537682633	6.860165719	7.082861373
Preeclampsia sin criterios	78458	RR BB	1	0.797714996	1.591064343	0.128268223	6.03135326	6.698368061	6.864477926	7.113929995	7.282243987
Preeclampsia sin criterios	84027	RR BB	1	0.452989037	2.005391159	0.175382007	6.300245229	6.821983709	6.965020017	7.187518709	7.340605748
Preeclampsia sin criterios	83819	RR BB	1	0.36431907	1.868356427	0.186399057	6.017844822	6.673837325	6.845197425	7.104334428	7.277998127
Control	78429	RR BB	5	0.945678509	2.219799958	0.19083534	6.598805883	7.351487429	7.645148929	8.193389455	8.610061802
Control	80831	RR BB	5	0.78356012	2.097242333	0.136330573	6.749809874	6.325966587	8.541167383	8.904292761	9.169753419
Control	80639	RR BB	5	1.592861789	2.020200149	0.141105551	5.825428694	7.012171607	7.460269182	8.172361077	8.635196378
Control	77399	RR BB	5	1.351745716	2.043548619	0.166324461	5.735135631	7.085336772	7.574169104	8.291879111	8.732667475
Control	80190	RR BB	5	0.980669631	2.192439601	0.133601128	6.904875517	5.70330553	7.804013108	8.24102025	8.598594485
Control	57155	RR BB	5	1.194068498	2.158554321	0.172122814	6.747706358	7.560581012	7.847900481	8.358902478	8.740399724
Control	78786	RR BB	5	0.952318469	2.188142152	0.188449674	6.402130705	7.391585512	7.75377019	8.353552486	8.761917929
Control	77195	RR BB	5	1.221303751	2.121603409	0.143939409	6.408665852	7.426742298	7.754602245	8.296523419	8.684685036
Control	10157	RR BB	5	1.431771807	2.186242863	0.348557472	5.962224266	6.849480023	7.208448429	7.878900943	8.377851237
Control	78088	RR BB	5	1.490093405	2.063585748	0.237528313	6.652613982	6.9047359	7.343695949	8.045647007	8.519252237
Control	80658	RR BB	5	0.625114807	2.192000995	0.179395854	7.163465818	7.875995245	8.134398988	8.592336317	8.930228714
Preeclampsia con criterios	78704	RR BB	5	1.313726027	2.001434334	0.167875329	5.198178039	6.551206527	7.118993863	7.975487008	8.497636867
Preeclampsia con criterios	79374	RR BB	5	1.05303141	2.039722571	0.146569419	4.93727776	6.190944439	6.865798088	7.867473319	8.438979062
Preeclampsia con criterios	80496	RR BB	5	0.937150762	2.137103908	0.194156432	6.459010188	7.443842438	7.787335051	8.351465856	8.742708535
Preeclampsia con criterios	78420	RR BB	5	0.942016452	2.055066911	0.157747702	6.235619282	7.402053883	7.808265184	8.430627645	8.830066205
Preeclampsia con criterios	79991	RR BB	5	1.057285695	2.027183767	0.158518857	4.602488816	6.051947396	6.721474316	7.707706696	8.293063764
Preeclampsia con criterios	78392	RR BB	5	1.199111556	2.093647779	0.177133689	5.318151803	6.423530628	7.012240192	7.93757496	8.485590293
Preeclampsia con criterios	78686	RR BB	5	0.878598325	2.193923639	0.184161108	7.289384124	7.991960325	8.235742932	8.664226801	8.982418015
Preeclampsia con criterios	70530	RR BB	5	1.000045711	2.092506507	0.228434291	6.480994869	7.344680688	7.679583491	8.272813604	8.695598883
Preeclampsia con criterios	83938	RR BB	5	1.111618006	1.97293214	0.188511327	4.836396465	6.383763204	7.024405725	7.945399338	8.486783978
Preeclampsia con criterios	84517	RR BB	5	0.732281462	1.999537236	0.238146711	5.452150962	6.857906186	7.35619604	8.093324135	8.561308347
Preeclampsia con criterios	84720	RR BB	5	0.763958344	2.122887901	0.177675253	6.603132168	7.57927939	7.924750522	8.485410968	8.864122991
Preeclampsia sin criterios	83271	RR BB	5	1.198918473	2.193416345	0.225259492	6.767849526	7.566427477	7.8589258	8.377514901	8.759294202
Preeclampsia sin criterios	10347	RR BB	5	1.170743039	1.970251765	0.131636043	5.584584945	7.288654214	7.778779549	8.451187199	8.854363031
Preeclampsia sin criterios	79819	RR BB	5	1.142342642	2.097371551	0.186519544	5.86930441	7.211930833	7.666174019	8.344637412	8.770823242
Preeclampsia sin criterios	77705	RR BB	5	0.672585197	2.205706825	0.161913596	7.011691211	7.784315582	8.06548603	8.556985292	8.91066965
Preeclampsia sin criterios	82297	RR BB	5	0.794489119	2.179510768	0.26338829	7.276013643	7.995367282	8.237379139	8.660238507	8.975491356
Preeclampsia sin criterios	83806	RR BB	5	1.428727718	2.147269463	0.443321519	4.88584359	6.025094934	6.50329299	7.375001152	7.993964034
Preeclampsia sin criterios	77692	RR BB	5	1.095400575	2.047042021	0.106525323	5.507991878	7.027155058	7.557052199	8.301907291	8.746842523
Preeclampsia sin criterios	78828	RR BB	5	1.166606453	2.015317699	0.223263899	5.488906836	6.763661273	7.271710982	8.067336729	8.566724607
Preeclampsia sin criterios	78458	RR BB	5	0.986663891	2.210646749	0.149017713	7.200376706	7.871909831	8.100405598	8.514271442	8.840518546
Preeclampsia sin criterios	84027	RR BB	5	1.205962457	2.159576232	0.183623466	6.16575339	7.059439985	7.434047312	8.095928423	8.58293706
Preeclampsia sin criterios	83819	RR BB	5	0.870136626	2.01473299	0.164314321	5.598901583	6.86824884	7.378005888	8.14181185	8.613461196

Control	78429	RR BB	10	1.673192939	2.191477711	0.189238193	6.034438189	7.673918943	8.247047587	9.065589119	9.559834615
Control	80831	RR BB	10	1.03978756	2.194333903	0.143624397	7.669598317	8.458527111	8.720324471	9.192924314	9.567942577
Control	80639	RR BB	10	2.147895179	2.120963011	0.17260557	5.392352129	6.86169575	7.514792198	8.527434502	9.154229189
Control	77399	RR BB	10	1.884594328	2.100834243	0.174730714	5.276976559	7.102235112	7.796746854	8.756363218	9.325615063
Control	80190	RR BB	10	1.462718785	2.167218588	0.12095777	6.568041108	7.455560488	7.828252244	8.546099751	9.095639783
Control	57155	RR BB	10	1.840925729	2.180098617	0.17556912	6.161230282	7.189406123	7.680073446	8.584716926	9.196258674
Control	78786	RR BB	10	1.347740024	2.161822823	0.137619037	6.176759864	7.331719555	7.802201536	8.599861757	9.153276303
Control	77195	RR BB	10	1.611088952	2.125066533	0.135291688	6.133898674	7.559268822	8.065560654	8.856012775	9.375230418
Control	10157	RR BB	10	1.859700422	2.132676009	0.217077601	5.87944447	7.237558476	7.828210961	8.752611895	9.323817894
Control	78088	RR BB	10	1.855639712	2.113702496	0.202547623	5.508844134	7.179096467	7.791395538	8.699435414	9.267051301
Control	80658	RR BB	10	1.001294038	2.214042559	0.14093022	6.898517409	7.921570073	8.344655855	9.056990966	9.534706047
Preeclampsia con criterios	78704	RR BB	10	1.715552026	2.112879136	0.1506158	4.983729515	6.695984466	7.421038292	8.470883922	9.106075407
Preeclampsia con criterios	79374	RR BB	10	1.577152899	2.119113407	0.154015782	4.441917612	6.168833166	7.100508207	8.342228917	9.030943752
Preeclampsia con criterios	80496	RR BB	10	1.469821027	2.221333583	0.198970482	6.081231902	7.356158145	7.869662569	8.713010086	9.270169163
Preeclampsia con criterios	78420	RR BB	10	1.266738994	2.158512387	0.142880522	6.276925131	7.580775214	8.088079667	8.872783311	9.387428859
Preeclampsia con criterios	79991	RR BB	10	1.768241821	2.049185552	0.155815389	3.934176964	6.17893234	7.116422283	8.341305519	9.028895011
Preeclampsia con criterios	78392	RR BB	10	1.84374057	2.042666362	0.170223915	4.739643991	6.58895187	7.371448607	8.442684303	9.07062701
Preeclampsia con criterios	78686	RR BB	10	1.749939316	2.215491125	0.168953046	6.790457278	7.846511711	8.832573437	8.832573437	9.342629704
Preeclampsia con criterios	70530	RR BB	10	1.533178665	2.235156286	0.206314631	6.42827431	7.290947163	7.665223613	8.416729936	9.002538513
Preeclampsia con criterios	83938	RR BB	10	1.551060584	2.067845174	0.191659132	4.585394583	6.689141014	7.512841385	8.592417837	9.208904553
Preeclampsia con criterios	84517	RR BB	10	1.205539982	2.054923227	0.2545791	4.937840741	6.78801082	7.534561956	8.564077436	9.172706392
Preeclampsia con criterios	84720	RR BB	10	1.282758915	2.12795835	0.209781272	6.00139244	7.418460913	7.977757295	8.830054462	9.36759973
Preeclampsia sin criterios	83271	RR BB	10	1.710142241	2.192184022	0.234589701	6.443869624	7.639666636	8.08144016	8.805936513	9.307025198
Preeclampsia sin criterios	10347	RR BB	10	1.553484719	2.043933405	0.130253694	5.379958114	7.092609419	7.723970723	8.669700288	9.256980179
Preeclampsia sin criterios	79819	RR BB	10	1.49283232	2.115674152	0.133944858	5.778685864	7.093693994	7.62702255	8.51868006	9.118895308
Preeclampsia sin criterios	77705	RR BB	10	0.980550598	2.174643754	0.154521232	6.973424716	7.999549243	8.404372675	9.087372314	9.553652489
Preeclampsia sin criterios	82297	RR BB	10	1.157960906	2.222959577	0.238005408	7.118130394	7.967958723	8.31092933	8.94586956	9.419562778
Preeclampsia sin criterios	83806	RR BB	10	1.855142363	2.103748917	0.332109337	4.578679105	5.981263538	6.793594077	8.079205988	8.835709141
Preeclampsia sin criterios	77692	RR BB	10	1.845461936	2.046626356	0.115228034	5.003387111	6.766022623	7.440707043	8.46097776	9.099441435
Preeclampsia sin criterios	78828	RR BB	10	1.79686405	2.105494987	0.219890222	5.062146182	6.950530152	7.747797496	8.802214476	9.388739539
Preeclampsia sin criterios	78458	RR BB	10	1.628077284	2.252518062	0.155657208	6.709102483	7.685689356	8.08022112	8.796901878	9.316191337
Preeclampsia sin criterios	84027	RR BB	10	1.672543559	2.194032703	0.180767939	5.718080196	6.877839866	7.493616962	8.540822946	9.185297733
Preeclampsia sin criterios	83819	RR BB	10	1.534053961	2.089174496	0.155997259	5.192247802	6.978505892	7.641872922	8.595585389	9.183471683
Control	78429	RR SRP	1	6.246119204	2.103100021	1.781426664	0.498590956	0.633771152	0.668878248	0.726398899	0.770227744
Control	80831	RR SRP	1	6.29120201	2.075686172	1.212827392	0.61606426	1.109563785	1.631583377	2.711304364	3.363418007
Control	80639	RR SRP	1	6.266530885	2.235295723	2.953172659	0.450877074	0.59268209	0.629887017	0.739091485	0.739091485
Control	77399	RR SRP	1	6.172900535	2.327344894	3.624167758	0.454804262	1.122194629	1.798313653	2.969345579	3.626241845
Control	80190	RR SRP	1	6.264257883	2.215394569	2.340016731	0.611002766	0.729169522	0.757827033	0.803219162	0.836654419
Control	57155	RR SRP	1	6.036670805	2.286192376	3.095560911	0.41420209	0.555956897	0.594750207	0.711949257	0.660307093
Control	78786	RR SRP	1	6.205523358	2.188062166	2.130163607	0.534001982	0.670227234	0.703064931	0.755361868	0.794445815
Control	77195	RR SRP	1	6.175442514	2.223897364	2.530441929	0.491806302	0.628149146	0.663675998	0.72203424	0.766618778
Control	10157	RR SRP	1	5.841800791	2.128601298	2.129086772	0.430457055	0.583398862	0.619861013	0.678265337	0.7226633
Control	78088	RR SRP	1	6.06744288	2.076221791	1.765524527	0.469030375	0.612161694	0.648662932	0.708436951	0.754315699
Control	80658	RR SRP	1	6.157741932	2.071944853	1.437629908	0.577725604	1.555172905	2.448793934	3.703274551	4.363109504
Preeclampsia con criterios	78704	RR SRP	1	5.545183748	2.197543763	3.065380668	0.39848265	0.556945026	0.594343199	0.654395812	0.700263829
Preeclampsia con criterios	79374	RR SRP	1	5.196046021	2.361317694	4.136256871	0.297721514	0.628591749	0.922152251	1.742937464	2.365778076
Preeclampsia con criterios	80496	RR SRP	1	6.090267409	2.180600558	1.607353958	0.481133775	0.62355678	0.658905752	0.716053837	0.759372658
Preeclampsia con criterios	78420	RR SRP	1	6.420062142	2.187313495	1.695532818	0.523350927	0.652820157	0.687070831	0.743505803	0.786590148
Preeclampsia con criterios	79991	RR SRP	1	5.214522884	2.237968891	2.957950525	0.244354177	0.389322596	0.429019079	0.498229179	0.556077269
Preeclampsia con criterios	78392	RR SRP	1	5.424690263	2.250167062	2.485880834	0.364141724	1.895305465	2.989417178	4.287380051	4.948055403
Preeclampsia con criterios	78686	RR SRP	1	6.5475578936	2.153466826	2.288133974	0.867952664	0.737515438	0.798369834	0.837158881	0.865280702
Preeclampsia con criterios	70530	RR SRP	1	6.062116414	2.184324403	2.379997703	0.55826461	1.322353085	2.080838462	3.289649016	3.948111185
Preeclampsia con criterios	83938	RR SRP	1	5.515154614	2.2782924	3.258428048	0.283665016	0.424382779	0.465397145	0.538386418	0.59982121
Preeclampsia con criterios	84517	RR SRP	1	5.095696169	1.969843845	1.427785842	0.145704765	0.26325840	0.290613902	0.355753842	0.416117076
Preeclampsia con criterios	84720	RR SRP	1	5.938825301	2.213548982	2.86693857	0.491855443	0.634223622	0.668893977	0.724443869	0.766262109
Preeclampsia sin criterios	83271	RR SRP	1	6.401020092	2.11597841	1.872571811	0.727717899	1.97787041	3.001482762	4.28754526	4.948057669
Preeclampsia sin criterios	10347	RR SRP	1	5.711800226	2.329930879	3.278109603	0.321021618	0.523210168	1.024458047	1.612299055	3.218569528
Preeclampsia sin criterios	79819	RR SRP	1	6.068581719	2.299666754	3.354784198	0.481231419	0.62804863	0.66281824	0.718098474	0.759558954
Preeclampsia sin criterios	77705	RR SRP	1	6.207555938	2.159853842	1.564788917	0.621618184	2.765375654	3.97368072	5.287200942	5.948053258
Preeclampsia sin criterios	82297	RR SRP	1	6.380748307	2.096107465	1.353668794	0.674734344	0.77879479	0.803299074	0.841592929	0.869440951
Preeclampsia sin criterios	83806	RR SRP	1	4.970030867	2.153756262	3.002681366	0.237226289	0.376404514	0.416367748	0.487728017	0.548700921
Preeclampsia sin criterios	77692	RR SRP	1	5.729642429	2.350686835	3.981656697	0.357479738	0.960913245	1.572726303	2.708179253	3.363286689
Preeclampsia sin criterios	78828	RR SRP	1	5.784220744	2.188661507	2.537967024	0.599921467	0.646203498	0.693572986	0.737010636	0.737010636
Preeclampsia sin criterios	78458	RR SRP	1	6.267615567	2.216010522	2.655514092	0.561452689	0.689610523	0.721128836	0.771507084	0.809016563
Preeclampsia sin criterios	84027	RR SRP	1	6.33427402	2.140385349	1.919853733	0.418962046	0.563582842	0.601975205	0.666078684	0.716177667
Preeclampsia sin criterios	83819	RR SRP	1	5.876464897	2.26203188	1.852668222	0.505698995	1.927839032	2.994052243	4.287442564	4.948056248

Control	78429	RR SRP	5	7.364718036	2.165639492	1.659655809	0.179766355	0.312599921	0.349517834	0.415139034	0.471710403
Control	80831	RR SRP	5	8.098698672	2.158452784	1.076323539	0.334671321	2.531496308	4.121678871	5.822422086	6.675214777
Control	80639	RR SRP	5	7.241777877	2.225001654	2.136547319	0.176512606	0.304050331	0.340852936	0.407804729	0.466846655
Control	77399	RR SRP	5	6.935506935	2.221592346	1.97638584	0.151374412	0.73157783	1.525180796	2.949378939	3.74026539
Control	80190	RR SRP	5	7.672695389	2.205012048	1.787740375	0.212849759	0.354569306	0.393080475	0.460216431	0.516692582
Control	57155	RR SRP	5	7.726497346	2.210665627	1.974861188	0.215277511	0.354628979	0.393381419	0.461851571	0.520084172
Control	78786	RR SRP	5	7.173957271	2.196743186	1.981625973	0.180491903	0.757115122	1.657450629	3.238774917	4.090267803
Control	77195	RR SRP	5	7.425898268	2.275134513	1.993444467	0.204071335	0.340191045	0.378454102	0.446392433	0.504599349
Control	10157	RR SRP	5	7.232829406	2.219368231	1.206779961	0.161166666	1.306565776	2.482872148	3.986081016	4.755291966
Control	78088	RR SRP	5	6.944409432	2.156215627	1.896251235	0.198297955	1.482494336	2.728617528	4.295075872	5.112201769
Control	80658	RR SRP	5	7.607614731	2.183997877	1.371272593	0.180965895	0.305280485	0.342620052	0.411863746	0.47390377
Preeclampsia con criterios	78704	RR SRP	5	6.407379021	2.200691497	2.329579914	0.104525046	0.47327085	1.115902039	2.578513419	3.427353807
Preeclampsia con criterios	79374	RR SRP	5	5.877576481	2.183483344	2.117439982	0.112732689	0.826374166	1.781992008	3.295013924	4.112128232
Preeclampsia con criterios	80496	RR SRP	5	7.237798664	2.211175454	1.462813235	0.158362286	0.277994559	0.31353081	0.379578477	0.43926445
Preeclampsia con criterios	78420	RR SRP	5	6.995835913	2.240077446	1.930545936	0.181799822	0.314664289	0.35175641	0.417957642	0.475205402
Preeclampsia con criterios	79991	RR SRP	5	5.580298283	2.161287731	2.318248053	0.079476228	0.158064368	0.183311298	0.233449001	0.283416042
Preeclampsia con criterios	78392	RR SRP	5	6.430585203	2.133602279	1.817048567	0.086678156	0.393088323	0.920729459	2.305483796	3.151781086
Preeclampsia con criterios	78686	RR SRP	5	7.906299806	2.17610085	1.284985334	0.261682643	0.409470001	0.449434745	0.518460384	0.575491683
Preeclampsia con criterios	70530	RR SRP	5	7.326559116	2.18664209	1.787047515	0.154481464	0.272683076	0.307819084	0.372910725	0.431658523
Preeclampsia con criterios	83938	RR SRP	5	5.857826269	2.162870181	2.13131059	0.090188203	0.179545262	0.206621023	0.258037277	0.306575568
Preeclampsia con criterios	84517	RR SRP	5	6.08188191	2.115462998	1.478851405	0.102550514	0.970784166	2.166490808	3.822708901	4.675216816
Preeclampsia con criterios	84720	RR SRP	5	7.187763663	2.19759992	1.828577018	0.179326849	0.310382765	0.347361155	0.413788174	0.471611684
Preeclampsia sin criterios	83271	RR SRP	5	7.7246953	2.241069435	1.980634598	0.242072699	3.451295532	5.117873493	6.822414025	7.675214758
Preeclampsia sin criterios	10347	RR SRP	5	6.629927592	2.275973814	2.151647802	0.125400392	0.228610132	0.260771067	0.322591223	0.38096629
Preeclampsia sin criterios	79819	RR SRP	5	6.87281707	2.23459713	2.495884136	0.138829982	0.243787971	0.277369091	0.342427686	0.403975066
Preeclampsia sin criterios	77705	RR SRP	5	7.468423287	2.201726229	1.31779608	0.215853123	0.356534996	0.395459189	0.464104263	0.522511742
Preeclampsia sin criterios	82297	RR SRP	5	7.811757335	2.183501716	1.198476102	0.258754277	0.404820925	0.444839471	0.514534836	0.572628679
Preeclampsia sin criterios	83806	RR SRP	5	6.231922442	2.039515744	1.453108958	0.082648866	0.163925008	0.189746811	0.240963148	0.291847476
Preeclampsia sin criterios	77692	RR SRP	5	6.478266157	2.284216137	2.635022391	0.125126297	0.226294092	0.258372813	0.320737935	0.380249105
Preeclampsia sin criterios	78828	RR SRP	5	6.550087955	2.193929827	1.953336249	0.105425333	0.198531329	0.227889344	0.284802104	0.339490842
Preeclampsia sin criterios	78458	RR SRP	5	7.865270476	2.1831772	1.515565471	0.32177012	0.964015898	1.906912162	3.501580703	4.353298469
Preeclampsia sin criterios	84027	RR SRP	5	7.230259292	2.215725032	1.950847961	0.141457004	0.255415326	0.289309605	0.352167514	0.409210615
Preeclampsia sin criterios	83819	RR SRP	5	6.363699693	2.249825933	2.166335536	0.105338516	0.743450844	1.749101012	3.363758285	4.21579062
Control	78429	RR SRP	10	7.600669743	2.155371169	1.757357414	0.106961384	0.202495032	0.232212378	0.28963926	0.34456713
Control	80831	RR SRP	10	8.513867768	2.20256027	1.129034567	0.195518109	0.328632643	0.366751797	0.435418482	0.495167233
Control	80639	RR SRP	10	7.458353831	2.240656362	2.010265003	0.081893477	0.155503086	0.18067758	0.232650721	0.286573084
Control	77399	RR SRP	10	7.068779045	2.226134196	1.829724385	0.092791842	0.887968664	2.118354902	3.906678409	4.838927038
Control	80190	RR SRP	10	7.915435301	2.232016779	1.804825182	0.115324592	0.990493446	2.334657686	4.165708731	5.101488485
Control	57155	RR SRP	10	7.882531378	2.218770024	1.924436294	0.223064633	0.254424511	0.313685516	0.36881493	
Control	78786	RR SRP	10	7.43777108	2.211788305	1.797887161	0.086789089	0.722667441	1.880828178	3.680501778	4.616063203
Control	77195	RR SRP	10	7.619771145	2.26320045	1.994594944	0.12511648	0.229511252	0.261596482	0.322638175	0.379737567
Control	10157	RR SRP	10	7.649223677	2.188989464	0.953116681	0.089921215	0.175988771	0.203110367	0.256174096	0.308010997
Control	78088	RR SRP	10	7.281662479	2.152254675	1.625702437	0.082821366	1.054001808	2.476260246	4.317653858	5.253491256
Control	80658	RR SRP	10	7.796970352	2.190832244	1.362432721	0.102841095	0.19733905	0.226452944	0.282126248	0.334955102
Preeclampsia con criterios	78704	RR SRP	10	6.637743465	2.166975303	1.640615621	0.061538076	0.123368567	0.14428373	0.187503518	0.23301682
Preeclampsia con criterios	79374	RR SRP	10	5.971240065	2.16777489	1.820469237	0.047830446	0.102972981	0.120686634	0.155885408	0.191429056
Preeclampsia con criterios	80496	RR SRP	10	7.447154954	2.239494139	1.466170718	0.103897975	0.194220114	0.223416089	0.281174827	0.337891931
Preeclampsia con criterios	78420	RR SRP	10	7.431455567	2.221892096	1.605451548	0.112208558	0.211741894	0.300187574	0.354790922	
Preeclampsia con criterios	79991	RR SRP	10	5.662520969	2.184423454	2.209370742	0.039897816	0.084697477	0.099919157	0.131708436	0.166052267
Preeclampsia con criterios	78392	RR SRP	10	6.524198261	2.162854508	1.864018472	0.0591863	0.803586399	2.080907748	3.902724985	4.838454366
Preeclampsia con criterios	78686	RR SRP	10	8.388729197	2.195612683	1.447191241	0.151685397	0.371880779	0.306774243	0.370808062	0.428095832
Preeclampsia con criterios	70530	RR SRP	10	7.852691864	2.217383441	1.551451976	0.108761111	1.072280747	2.478419133	4.317666041	5.253491322
Preeclampsia con criterios	83938	RR SRP	10	6.081804359	2.152269563	1.805582839	0.054650809	0.10921179	0.128274306	0.168524099	0.21221655
Preeclampsia con criterios	84517	RR SRP	10	6.081957224	2.11494813	1.414062849	0.061423499	0.369984133	0.95405885	2.38998101	3.243518124
Preeclampsia con criterios	84720	RR SRP	10	7.200085659	2.196574009	1.776124881	0.084065696	0.161880311	0.187560816	0.239166613	0.291195053
Preeclampsia sin criterios	83271	RR SRP	10	7.996323744	2.244433554	1.930355346	0.157688121	1.204742629	2.644589504	4.487573736	5.423416237
Preeclampsia sin criterios	10347	RR SRP	10	6.861683932	2.260678419	1.960206367	0.071758901	0.16312653	0.163150871	0.211429728	0.262195764
Preeclampsia sin criterios	79819	RR SRP	10	7.192462899	2.221422924	2.191109529	0.079055284	0.151846514	0.176470369	0.226869767	0.278822571
Preeclampsia sin criterios	77705	RR SRP	10	7.83368926	2.217806209	1.301676574	0.120286054	0.225187491	0.256903658	0.316786356	0.372555681
Preeclampsia sin criterios	82297	RR SRP	10	8.125924718	2.197392953	1.074376618	0.150166582	0.220732017	0.304927301	0.368109768	0.424351781
Preeclampsia sin criterios	83806	RR SRP	10	6.385333842	2.069014395	1.201386816	0.048487626	0.103509196	0.121329949	0.157193885	0.193967385
Preeclampsia sin criterios	77692	RR SRP	10	6.788618705	2.282667171	2.284101254	0.060230343	0.1223916	0.143060201	0.185173978	0.228855823
Preeclampsia sin criterios	78828	RR SRP	10	6.788896513	1.80673692	2.18682483	0.07158075	0.35820078	0.894242294	2.308000455	3.175148678
Preeclampsia sin criterios	78458	RR SRP	10	8.19595953	2.174007538	1.473589863	0.141220236	1.093363548	2.480972308	4.317681005	5.253491407
Preeclampsia sin criterios	84027	RR SRP	10	7.305284985	2.214730128	1.848447282	0.085338771	0.170025933	0.196200203	0.246614856	0.295059709
Preeclampsia sin criterios	83819	RR SRP	10	6.649321555	2.235047918	1.907825838	0.076980208	0.146979407	0.17115196	0.221472191	0.274308116

14. REFERENCIAS:

1. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):405–17.
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Vol. 4, Pregnancy hypertension. Netherlands; 2014. p. 97–104.
3. Fairlie F. Hypertensive disorders in pregnancy. *Antenatal Disord MRCOG Beyond.* 2016;39–62.
4. Ankichetty SP, Chin KJ, Chan VW, Sahajanandan R, Tan H, Grewal A, et al. Regional anesthesia in patients with pregnancy induced hypertension. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(4):435–44.
5. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England).* 2016 Mar;387(10022):999–1011.
6. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):407–23.
7. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Jan;79(1):19–23.
8. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):50–8.
9. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez FV. Preeclampsia | Preeclampsia. *Rev del Lab Clin.* 2016;9(2):8–12.

10. Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia Update in preeclampsia. *Rev Médica Sinerg.* 2020;5(1).
11. Schäfer C, Rosenblum MG, Abel HH, Kurths J. Synchronization in the human cardiorespiratory system. *Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top.* 1999;60(1):857–70.
12. Baumert M, Javorka M, Kabir M. Joint symbolic dynamics for the assessment of cardiovascular and cardiorespiratory interactions. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2015;373(2034).
13. Van De Louw A, Médigue C, Papelier Y, Cottin F. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(6):1934–41.
14. Zhang Q, Patwardhan AR, Knapp CF, Evans JM. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(2):417–27.
15. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Gridnev VI, Bodrov MB, Bespyatov AB. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top.* 2003;68(4):1–10.
16. Garcia J. (23) (PDF) Detección De Zonas En Riesgo De Desarrollar Aterosclerosis Mediante Simulación Computacional. 2020;(June 2016). Available from: https://www.researchgate.net/publication/341787510_Deteccion_De_Zonas_En_Riesgo_De_Desarrollar_Aterosclerosis_Mediante_Simulacion_Computacional
17. Iatsenko D, Bernjak A, Stankovski T, Shiozaki Y, Owen-Lynch PJ, Clarkson PBM, et al. Evolution of cardiorespiratory interactions with age. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2013;371(1997).

18. Krause H, Kraemer JF, Penzel T, Kurths J, Wessel N. On the difference of cardiorespiratory synchronisation and coordination. *Chaos*. 2017;27(9).
19. Jerath R, Harden K, Crawford M, Barnes VA, Jensen M. Role of cardiorespiratory synchronization and sleep physiology: Effects on membrane potential in the restorative functions of sleep. *Sleep Med* [Internet]. 2014;15(3):279–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.017>
20. Kenwright DA, Bernjak A, Draegni T, Dzeroski S, Entwistle M, Horvat M, et al. The discriminatory value of cardiorespiratory interactions in distinguishing awake from anaesthetised states: A randomised observational study. *Anaesthesia*. 2015;70(12):1356–68.
21. Riedl M, Müller A, Kraemer JF, Penzel T, Kurths J, Wessel N. Cardio-respiratory coordination increases during sleep apnea. *PLoS One*. 2014;9(4):1–7.
22. Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *Bell Syst Tech J*. 1948;27(4):623–56.
23. Age THED. Shannon. SpringerReference. 2011;1–27.
24. Zhao L, Yang L, Su Z, Liu C. Cardiorespiratory coupling analysis based on entropy and cross-entropy in distinguishing different depression stages. *Front Physiol*. 2019;10(MAR):1–14.
25. Widjaja D, Montalto A, Vlemincx E, Marinazzo D, Van Huffel S, Faes L. Cardiorespiratory information dynamics during mental arithmetic and sustained attention. *PLoS One*. 2015;10(6):1–14.
26. Berger S, Boettger MK, Tancer M, Guinjoan SM, Yeragani VK, Bär KJ. Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;34(2):406–11.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.009>

27. Zhao L, Wei S, Zhang C, Zhang Y, Jiang X, Liu F, et al. Determination of sample entropy and fuzzy measure entropy parameters for distinguishing congestive heart failure from normal sinus rhythm subjects. *Entropy*. 2015;17(9):6270–88.
28. Schulz S, Adochiei FC, Edu IR, Schroeder R, Costin H, Bär KJ, et al. Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: A review. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2013;371(1997).
29. Damla O, Altug C, Pinar KK, Alper K, Dilek IG, Kadriye A. Heart rate variability analysis in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;24:64–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.012>
30. Andreescu C, Lee S. Anxiety disorders in the elderly. Vol. 1191, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. 561–576 p.
31. Bradicich M, Sievi NA, Grewe FA, Gasperetti A, Kohler M, Schwarz EI. Nocturnal heart rate variability in obstructive sleep apnoea: A cross-sectional analysis of the Sleep Heart Health Study. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 2):S129–38.
32. van der Zwan JE, Huizink AC, Lehrer PM, Koot HM, de Vente W. The effect of heart rate variability biofeedback training on mental health of pregnant and non-pregnant women: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6).
33. Moors S, Staaks KJJ, Westerhuis MEMH, Dekker LRC, Verdurmen KMJ, Oei SG, et al. Heart rate variability in hypertensive pregnancy disorders: A systematic review. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2020;20(March):56–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.003>
34. ChuDuc H, NguyenPhan K, NguyenViet D. A Review of Heart Rate

Variability and its Applications. APCBEE Procedia [Internet]. 2013;7:80–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apcbee.2013.08.016>

35. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability [Internet]. 1st ed. Vol. 117, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2013. 379–393 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>
36. Yildirim O, Baloglu UB, Tan RS, Ciaccio EJ, Acharya UR. A new approach for arrhythmia classification using deep coded features and LSTM networks. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;176:121–33.
37. American Heart Association. American cardiac assoc HRV standards report.PDF. Vol. 93, *Circulation.* 1996. p. 1043–65.
38. Eneroth E, Westgren M, Ericsson M, Lindblad LE, Storck N. 24-hour ECG frequency-domain measures in preeclamptic and healthy pregnant women during and after pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18(1):1–9.
39. Yang CCH, Chao TC, Kuo TBJ, Yin CS, Chen HI. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2000;278(4 47-4):1269–73.
40. Chaswal M, Kapoor R, Batra A, Verma S, Yadav BS. Heart rate variability and cardiovascular reflex tests for assessment of autonomic functions in preeclampsia. *Int J Hypertens.* 2018;2018.
41. Reyes-Lagos JJ, Abarca-Castro EA. Nonlinear analysis of heart rhythm in preeclampsia: a route for translational clinical applications in neuroinflammation. *Clin Hypertens.* 2021;27(1):4–11.
42. Riedl M, Suhrbier A, Stepan H, Kurths J, Wessel N. Short-term couplings of the cardiovascular system in pregnant women suffering from pre-eclampsia. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2010;368(1918):2237–50.
43. Berg K, Kraemer JF, Riedl M, Stepan H, Kurths J, Wessel N. Increased

- cardiorespiratory coordination in preeclampsia. *Physiol Meas* [Internet]. 2017;38(5):912–24. Available from: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa64b0>
44. Toledo E, Akselrod S, Pinhas I, Aravot D. Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system? *Med Eng Phys*. 2002;24(1):45–52.
 45. Flores Duarte, Pliego, Ledesma, Echeverría, Castillo, Pacheco R. Comparación de Algoritmos Lineales y no Lineales para la Detección del Desacoplamiento Cardiorrespiratorio en Ratas Endotoxémicas. 2019;40(3):1–11.
 46. Organization WH, Yazid M, Bastianudin A, Saputra T, Triatmojo S, Pertiwiningrum A, et al. WORLD HEALTH STATISTICS 2014 [Internet]. Vol. 2, *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*. 2014. 1–7 p. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33645547325%7B&%7DpartnerID=40%7B&%7Dmd5=5c937a0c35f8be4ce16cb392381256da%0Ahttp://jtk.unsri.ac.id/index.php/jtk/article/view/4/6%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2008.12.046%0Ahttp://dx.doi.org/10>
 47. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Informe Anual México 2018 Índice. 2018;1–108.
 48. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: Mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci*. 2012;123(2):53–72.
 49. Eneroth E, Storck N. Preeclampsia and maternal heart rate variability. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(3):170–3.
 50. Swansburg ML, Brown CA, Hains SMJ, Smith GN, Kisilevsky BS. Maternal cardiac autonomic function and fetal heart rate in preeclamptic compared to normotensive pregnancies. *Can J Cardiovasc Nurs*. 2005;15(3):42–52.

51. Hypertension G. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25.
52. TMSi. *Mobi User Manual.* 2016;1–22.
53. Fanelli A, Signorini MG, Perego P, Magenes G, Andreoni G. A smart wearable prototype for fetal monitoring. *Adv Hum Asp Healthc.* 2012;(July 2014):33–8.
54. Pan J, Willis J. A Real-Time QRS Detection Algorithm. 1985;(3):230–6.
55. Guillén P, Jugo D, Carrasco H. Dinámica no lineal para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes chagásicos agudos. *Ciencia.* 2003;11(4):276–83.
56. Matonia A, Jezewski J, Kupka T, Jezewski M, Horoba K, Wrobel J, et al. Fetal electrocardiograms, direct and abdominal with reference heartbeat annotations. *Sci Data.* 2020;7(1):1–14.
57. Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehm C, Voss HU, Schirdewan A, et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie.* 2000;11(3):159–73.
58. Vinh NX, Zhou S, Chan J, Bailey J. Can high-order dependencies improve mutual information based feature selection? *Pattern Recognit.* 2016;53:46–58.
59. Pocock A. MSc Project Feature Selection using Information Theoretic Techniques. *Computer (Long Beach Calif).* 2008;
60. Chang JS, Lee SD, Ju G, Kim JW, Ha K, Yoon IY. Enhanced cardiorespiratory coupling in patients with obstructive sleep apnea following continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med [Internet].* 2013;14(11):1132–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.04.024>

61. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of irregularity for psychiatric serial metrics. *Bipolar Disord*. 2006;8(5 I):430–40.
62. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Dashevskiy T, Ramirez JM. Cardiorespiratory coupling in health and disease. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2013;175(1–2):26–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.006>
63. Chang JS, Ha K, Yoon IY, Yoo CS, Yi SH, Her JY, et al. Patterns of cardiorespiratory coordination in young women with recurrent major depressive disorder treated with escitalopram or venlafaxine. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;39(1):136–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.002>
64. Pacheco Romero J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *An la Fac Med*. 2013;64(1):43.
65. Secretaria de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley Gen Salud* [Internet]. 1987; Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>
66. EU European Union. Directiva 93/42/CEE del consejo de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios. *Dir 93/42/CEE* [Internet]. 1993;120:66. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:ES:PDF>