



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y
contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

AGRADECIMIENTOS

Me siento inmensamente complacida de poder dedicar unas líneas a todos aquellos que me han brindado su apoyo durante el desarrollo del proyecto que ha dado lugar a mi Trabajo de Final de Grado.

En primer lugar, mi más absoluta gratitud se la dedico a mis tutores, Javier y Gema, que tan bien me han sabido acompañar a lo largo de este proceso con paciencia y con los cuales he aprendido que con perseverancia y actitud se puede llegar al final del camino. A ellos les guardaré siempre un especial cariño.

A mis compañeros de clase, a mis compañeras de piso, y al resto de compañeros que se han unido a lo largo de este recorrido y que me han arrimado su hombro cuando lo he necesitado. A vosotros un profundo gracias.

Finalmente, no puedo cerrar los agradecimientos sin dedicar unas palabras a mi familia, quienes han estado y estarán a mi lado incondicionalmente en los buenos momentos, y en los más penosos.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y
contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

RESUMEN

Ante una amenaza de parto prematuro (APP) en la que los riesgos materno-fetales son mayores que en una gestación de más de 37 semanas, la discriminación de si éste realmente se dará de forma inminente (≤ 7 días) o más lejano (> 7 días) es de gran relevancia para la mejor gestión de cada caso y de los recursos hospitalarios. Como valoración adicional del estado electrofisiológico del útero para distinguir entre ambas situaciones se propone la electrohisterografía.

Partiendo de una base de datos de la UPV en colaboración con el Hospital La Fe de registros electrohisterográficos en mujeres con APP en condiciones clínicas habituales (bajo tratamientos tocolíticos), en este trabajo se analizan los cambios ante el parto inminente en parámetros de amplitud, espectrales y de complejidad valorados en tramos de actividad basal y contráctil de forma independiente y contrastados con el estudio 'global' (promediado) usado en la bibliografía. Adicionalmente se valoran los ratios entre contracción y basal de los parámetros computados. Todo ello con énfasis en valorar su capacidad discriminatoria.

Los resultados apuntan a que el número de parámetros obtenidos para discriminar entre grupos de pacientes es mayor con la valoración independiente en basal y contracción que en la global. Los parámetros de complejidad muestran que la señal se ordena a medida que se acerca el parto y los parámetros espectrales muestran un desplazamiento hacia bajas frecuencias. En todo caso, todas las familias de parámetros ofrecen capacidad discriminatoria entre parto inminente y no inminente. Por otro lado, el ratio entre tramos contráctiles y basales por parámetros muestra que los mayores cambios los sufren las pacientes de parto cercano. En futuros estudios se deberá valorar la complementariedad o redundancia de la información proporcionada por los distintos parámetros en los distintos tipos de tramos evaluados para el diagnóstico del parto inminente en APP.

Palabras clave: amenaza de parto prematuro, electrohisterograma, parto inminente, contracción, basal, electromiografía.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y
contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

RESUM

Davant d'una amenaça de part prematur (APP) en la qual els riscos matern-fetals són majors que en una gestació de més de 37 setmanes, la discriminació de si aquest realment es donarà de manera imminent (≤ 7 dies) o més llunyà (> 7 dies) és de gran rellevància per a la millor gestió de cada cas i dels recursos hospitalaris. Com a valoració addicional de l'estat electrofisiològic de l'úter per a distingir entre totes dues situacions es proposa l'electrohisterografia.

Partint d'una base de dades de la UPV en col·laboració amb l'Hospital La Fe de registres electrohisterogràfics en dones amb APP en condicions clíniques habituals (sota tractaments tocolítics), en aquest treball s'analitzen els canvis del part imminent en paràmetres d'amplitud, espectrals i de complexitat valorats en trams d'activitat basal i contràctil de manera independent i contrastats amb l'estudi 'global' (mitjana) usat en la bibliografia. Addicionalment es valoren els ràtios entre contracció i basal dels paràmetres computats. Tot això amb èmfasi a valorar la seua capacitat discriminatòria.

Els resultats apunten que el nombre de paràmetres obtinguts per a discriminar entre grups de pacients és major amb la valoració independent en basal i contracció que en la global. Els paràmetres de complexitat mostren que el senyal s'ordena a mesura que s'acosta el part i els paràmetres espectrals presenten un desplaçament cap a les baixes freqüències. En tot cas, totes les famílies de paràmetres ofereixen capacitat discriminatòria entre part imminent i no imminent. D'altra banda, el ràtio entre trams contràctils i basals per paràmetres mostra que els majors canvis els pateixen les pacients de part pròxim. En futurs estudis s'haurà de valorar la complementarietat o redundància de la informació proporcionada pels diferents paràmetres en els diferents tipus de trams avaluats per al diagnòstic del part imminent en APP.

Paraules clau: amenaça de part prematur, electrohisterograma, part imminent, contracció, basal, electromiografia.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y
contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

ABSTRACT

Faced with a threat of preterm labor (TPL) in which the maternal-fetal risks are greater than in a gestation of more than 37 weeks, the discrimination of whether it really will occur imminently (≤ 7 days) or more distant (>7 days) is relevant for the better management of each case and hospital resources. As an additional assessment of the electrophysiological state of the uterus to distinguish among both situations, it is proposed the use of electrohysterography.

Based on a UPV database in collaboration with Hospital La Fe of electrohysterographic records in women with TPL in usual clinical conditions (under tocolytic treatments), this study analyses the changes in the face of imminent delivery in amplitude, spectral and complexity assessed in basal and contractile activity ranges independently and contrasted with the global study (averaged) used in the literature. Additionally, the ratios between contraction and baseline of the computed parameters are evaluated. All this with an emphasis on assessing their discriminatory capacity.

The results suggest that the number of parameters obtained to discriminate between groups of patients is greater with the independent evaluation at baseline and contraction than in the global one. The complexity parameters show that the signal is ordered as parturition approaches and the spectral parameters shifts towards low frequencies. In any case, all the families of parameters offer discriminatory capacity among imminent and non-imminent delivery. On the other hand, the ratio between contractile and basal sections by parameters shows that the greatest changes are suffered by patients with close labor. Future studies should assess the complementarity or redundancy of the information provided by the different parameters in the different types of sections evaluated for the diagnosis of imminent delivery in TPL.

Key words: Threatened preterm labor, electrohysterography, imminent labor, contraction, baseline, electromyography.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y
contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

ÍNDICE DE CONTENIDOS DEL TRABAJO DE FINAL DE GRADO

- AGRADECIMIENTOS
- RESUMEN
- MEMORIA
- PRESUPUESTO

ÍNDICE DE CONTENIDOS DE LA MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	1
1.1.1. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	1
1.1.2. FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN UTERINA.....	2
1.1.3. ENDOCRINOLOGÍA DE LA GESTACIÓN.....	5
1.2. GESTACIÓN Y PARTO	6
1.3. PARTO PREMATURO	8
1.4. AMENAZA DEL PARTO PREMATURO	8
1.4.1. AGENTES INHIBIDORES DEL PROCESO DEL PARTO PREMATURO	9
1.4.2. MÉTODOS DE PREDICCIÓN DEL PARTO	11
<i>LONGITUD CERVICAL</i>	11
<i>PUNTAJE DE BISHOP</i>	11
<i>MARCADORES BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES</i>	12
<i>CARDIOTOCOGRAFÍA</i>	12
1.5. ELECTROHISTEROGRAFÍA	14
<i>COMPONENTES Y CARACTERIZACIÓN DEL EHG</i>	15
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	19
3. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1. CONSTITUCIÓN Y ESTRUCTURA DE LA BASE DE DATOS	20
3.2. PROTOCOLO DE REGISTRO	24
3.3. CARACTERIZACIÓN DEL EHG	25
3.3.1. PREPROCESADO DEL EHG.....	25
3.3.2. SEGMENTACIÓN DE LOS REGISTROS DE EHG PREPROCESADOS	26
3.3.3. PARÁMETROS COMPUTADOS SOBRE LAS VENTANAS DESLIZANTES.....	31
3.3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS PARA DISCERNIR ENTRE PARTO INMINENTE Y NO INMINENTE	37
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38

4.1. COMPARATIVA DE LOS PARÁMETROS DE EHG EN CONTRACCIÓN, BASAL Y REGISTRO COMPLETO EN MUJERES QUE DAN A LUZ EN MENOS Y MÁS DE 7 DÍAS	38
4.2. RESUMEN DE DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS PARA DISCERNIR ENTRE PARTO INMINENTE Y NO INMINENTE, EMPLEANDO TEAGER Y RMS	52
4.3. ESTUDIO DE RATIOS DE LOS PARÁMETROS ENTRE VENTANAS CONTRÁCTILES Y BASALES	57
5. CONCLUSIÓN	63
6. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....	64
7. BIBLIOGRAFÍA	66

ÍNDICE DE CONTENIDOS DEL PRESUPUESTO

1. NECESIDAD DE PRESUPUESTO	72
2. COSTES PARCIALES.....	72
3. COSTES TOTALES.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DE LA ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO [1].	1
FIGURA 2. ESTRUCTURA DE LAS CAPAS MUSCULARES UTERINAS [3].	2
FIGURA 3. ESQUEMA DEL PROCESO DE DESPOLARIZACIÓN Y CONTRACCIÓN DE LA CÉLULA MUSCULAR UTERINA [3].	3
FIGURA 4. ESQUEMA DEL TRIPLE GRADIENTE DESCENDENTE [ELABORACIÓN PROPIA].	4
FIGURA 5. FASES DE MADURACIÓN CERVICAL [11].	7
FIGURA 6. FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN UTERINA [34].	10
FIGURA 7. CONFIGURACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS DE MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAUTERINA. (1) MONITORIZACIÓN EXTERNA MEDIANTE TOCODINAMOMETRÍA (TOCO) (IZQUIERDA). (2) MONITORIZACIÓN INTERNA MEDIANTE UN CATÉTER DE PRESIÓN INTRAUTERINA (IUPC) (DERECHA). [39]	13
FIGURA 8. CARACTERÍSTICAS DE LA CONTRACCIÓN UTERINA [24]. VALORES DE LAS CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS NORMALES DE LAS CONTRACCIONES UTERINAS DURANTE EL PARTO [3].	14
FIGURA 9. SEÑAL CARACTERÍSTICA DE ELECTROHISTEROGRAFÍA (EHG) REGISTRADO SOBRE LA SUPERFICIE ABDOMINAL DE UNA MUJER EMBARAZADA DURANTE EL PARTO. LAS CONTRACCIONES SE ASOCIAN CON LAS “RÁFAGAS” DE POTENCIALES DE ACCIÓN ELÉCTRICOS (EHG-BURSTS), QUE SE PRODUCEN SEPARADAS POR UN TRAMO DE ACTIVIDAD BASAL (REST PERIOD) [49]	15
FIGURA 12. COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MIOELÉCTRICA UTERINA. A) IUP, B) TOCO, C) EHG MONOPOLAR, D) RHG BIPOLAR [10].	15
FIGURA 10. COMPARACIÓN ENTRE LAS ONDAS CARACTERÍSTICAS DEL EHG. A) ONDA IUP, B) ONDA LENTA O SLOW WAVE (SW) DE BAJA FRECUENCIA, C) ONDA RÁPIDA O FAST WAVE (FW) DE ALTA FRECUENCIA, D) EHG TOTAL [43].	16
FIGURA 11. REGISTRO DE UN PROCESO CONTRÁCTIL DE LA SEÑAL DE EHG EN EL DOMINIO TEMPORAL (1) Y DE LA FW EN EL DOMINIO FRECUENCIAL TRAS APLICAR LA TF (2), EN EL QUE QUEDAN REPRESENTADAS LAS FWL Y FWH [46].	16
FIGURA 15. 1000 SEGUNDOS DE REGISTRO DE LA SEÑAL DE EHG BIPOLAR DE UNA PACIENTE CON PARTO VAGINAL. CONTRACCIONES MARCADAS EN ROJO IDENTIFICADAS POR LOS EXPERTOS [47].	18
FIGURA 16. COMPARATIVA ENTRE LA MUESTRA DE PACIENTES DE PARTO INMINENTE VS PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE. TTD (TIEMPO AL PARTO) [ELABORACIÓN PROPIA].	22
FIGURA 17. GRÁFICO DE LAS ETAPAS DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO Tocolítico ATOSIBAN [18].	23
FIGURA 18. CLASIFICACIÓN DE LAS PACIENTES DE LA BASE DE DATOS EN CADA GRUPO (PARTO INMINENTE VS PARTO NO INMINENTE) POR FASES DE ATOSIBAN DE ACUERDO CON EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO (FASES) AL MOMENTO DEL REGISTRO DE EHG [ELABORACIÓN PROPIA].	23
FIGURA 19. PORCENTAJE DE PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA FASE DE LA TERAPIA Tocolítica EN LA QUE SE ENCUENTRAN EN EL MOMENTO DEL REGISTRO DE EHG. A LA IZQUIERDA, LAS PACIENTES DE PARTO INMINENTE Y A LA DERECHA, LAS PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE [ELABORACIÓN PROPIA].	24
FIGURA 20. POSICIONAMIENTO DE LOS ELECTRODOS BIPOLARES, DE REFERENCIA Y MASA, EN LA ADQUISICIÓN DE LA SEÑAL DE EHG Y TOCODINAMÓMETRO [50][48].	25
FIGURA 21. ESQUEMA DE LAS FASES DEL PREPROCESADO DE LA SEÑAL ELECTROHISTEROGRÁFICA [ELABORACIÓN PROPIA].	26
FIGURA 22. ESQUEMA DEL ENVENTANADO DE LA SEÑAL PARA SU CARACTERIZACIÓN. [ELABORACIÓN PROPIA]	27
FIGURA 23. COMPARATIVA DE 30 MINUTOS DE REGISTROS SIMULTÁNEOS DE IUP, TOCO, EHG Y PARÁMETROS DERIVADOS DEL EHG (TEAGER, UNFM, Y RMS) UTILIZANDO EL ANCHO DE BANDA ENTRE 0.2 Y 1 HZ Y UNA LONGITUD DE VENTANA DE 30 S [11].	28
FIGURA 24. MEDIANAS DEL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO RMS POR PERCENTILES PARA LAS PACIENTES DE PARTO INMINENTE (SUPERIOR IZQUIERDA) Y LAS PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (INFERIOR	

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

IZQUIERDA). PENDIENTE DE LA MEDIANA DEL PARÁMETRO RMS POR PERCENTILES OBTENIDA MEDIANTE UN AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL POR PERCENTIL PARA PACIENTES DE PARTO INMINENTE (SUPERIOR DERECHA) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (INFERIOR IZQUIERDA). LAS LÍNEAS VERTICALES TRAZADAS MARCAN EL PERCENTIL QUE LIMITA LAS VENTANAS BASALES (P20-P30) Y LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN (P80-P90) [ELABORACIÓN PROPIA]. 29

FIGURA 25. MEDIANAS DEL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO TEAGER POR PERCENTILES PARA LAS PACIENTES DE PARTO INMINENTE (SUPERIOR IZQUIERDA) Y LAS PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (INFERIOR IZQUIERDA). PENDIENTE DE LA MEDIANA DEL PARÁMETRO TEAGER POR PERCENTILES OBTENIDA MEDIANTE UN AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL POR PERCENTIL PARA PACIENTES DE PARTO INMINENTE (SUPERIOR DERECHA) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (INFERIOR IZQUIERDA). LAS LÍNEAS VERTICALES TRAZADAS MARCAN EL PERCENTIL QUE LIMITA LAS VENTANAS BASALES (P20-P30) Y LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN (P80-P90) [ELABORACIÓN PROPIA]. 30

FIGURA 26. CLASIFICACIÓN DE LAS VENTANAS TEMPORALES EN CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL EN FUNCIÓN DE LOS PERCENTILES DE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS EMPLEADOS [ELABORACIÓN PROPIA]. 31

FIGURA 29. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL VALOR CUADRÁTICO MEDIO (RMS) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. 39

FIGURA 30. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA FRECUENCIA MEDIA (HZ) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05. 40

FIGURA 31. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA FRECUENCIA DOMINANTE (FD) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. 41

FIGURA 32. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL SEGUNDO DECIL (DEC2) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05. 42

FIGURA 33. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL QUINTO DECIL (DEC5) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. 42

FIGURA 34. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL OCTAVO DECIL (DEC8) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05. 43

FIGURA 35. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL PARÁMETRO RATIO H/L PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. 44

FIGURA 36. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL PARÁMETRO TEAGER PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05. 45

FIGURA 37. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL “SPECTRAL MOMENT RATIO” (SPECMR) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05. 46

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

FIGURA 38. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL PARÁMETRO LEMPEL-ZIV BINARI (LZ_BIN) O PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.	48
FIGURA 39. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DEL PARÁMETRO LEMPEL-ZIV MULTIESTADO (LZ_MULTI) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.....	48
FIGURA 40. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA ENTROPÍA MUESTRAL O SAMPLE ENTROPY (SAMPEN) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.....	49
FIGURA 41. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA ENTROPÍA DIFUSA O FUZZY ENTROPY (FUZZYEN) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.....	49
FIGURA 42. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA ENTROPÍA ESPECTRAL O SPECTRAL ENTROPY (SPENTR) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.....	50
FIGURA 43. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DIMENSIÓN FRACTAL DE KATZ (KFD) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.	51
FIGURA 44. GRÁFICA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DIMENSIÓN FRACTAL DE HIGUCHI (HFD) PARA LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN, BASAL Y GLOBAL OBTENIDAS A PARTIR DE LOS PERCENTILES COMPUTADOS SOBRE LOS PARÁMETROS DISCRIMINATORIOS TEAGER Y RMS. LAS LLAVES Y ASTERISCOS NEGROS MARCAN LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05.	51
FIGURA 45. COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE PARÁMETROS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE Y NO INMINENTE EN FUNCIÓN DEL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO CON EL QUE SE DEFINEN LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN (IZQUIERDA) Y LAS VENTANAS BASALES (DERECHA). EN AZUL CLARO LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA <0.05 Y EN AZUL OSCURO CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA <0.01.	54
FIGURA 46. RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA FRECUENCIA DOMINANTE (FD) EN VENTANAS DE ANÁLISIS CLASIFICADAS COMO CONTRÁCTILES A PARTIR DEL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO TEAGER CON PERCENTILES P80-P100.	56
FIGURA 47. RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA ENTROPÍA MUESTRAL (SAMPEN) EN VENTANAS DE ANÁLISIS CLASIFICADAS COMO CONTRÁCTILES A PARTIR DEL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO TEAGER CON PERCENTILES P80-P100.	56
FIGURA 48. RATIO DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS	

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

PARÁMETROS RMS (IZQUIERDA) Y TEAGER (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.....	57
FIGURA 49. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS FRECUENCIA MEDIA (IZQUIERDA) Y FRECUENCIA DOMINANTE (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.....	58
FIGURA 50. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS DECIL 2 (IZQUIERDA) Y DECIL 5 (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05. ...	59
FIGURA 51. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS DECIL 8 (IZQUIERDA) Y RATIO H/L (DERECHA).	59
FIGURA 52. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS RATIO DEL MOMENTO ESPECTRAL (IZQUIERDA) Y ENTROPÍA ESPECTRAL (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.	60
FIGURA 53. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS LEMPEL-ZIV BINARIO (IZQUIERDA) Y LEMPEL-ZIV MULTIESTADO (DERECHA).....	61
FIGURA 54. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS RATIO DEL MOMENTO ESPECTRAL (IZQUIERDA) Y ENTROPÍA ESPECTRAL (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.	61
FIGURA 55. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS ENTROPÍA MUESTRAL (IZQUIERDA) Y ENTROPÍA DIFUSA (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.....	62
FIGURA 56. RATIO DE SEPARABILIDAD DE LAS MEDIANAS DE LAS VENTANAS DE CONTRACCIÓN Y BASAL PARA CADA REGISTRO ENTRE PACIENTES DE PARTO INMINENTE (ROJO) Y PACIENTES DE PARTO NO INMINENTE (AZUL) PARA LOS PARÁMETROS KFD (IZQUIERDA) Y HFD (DERECHA). LOS ASTERISCOS Y LLAVES INDICAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS CON UN P-VALOR DE 0.05.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

TABLA 1: PUNTAJE DE BISHOP PARA LA EVALUACIÓN DE LA MADURACIÓN DEL CÉRVIX UTERINO [31].	11
TABLA 2. PARÁMETROS QUE COMPONEN LA BASE DE DATOS.....	21
TABLA 3. PARÁMETROS CARACTERÍSTICOS DE LA SEÑAL DE EHG ESTUDIADOS PARA EL ANCHO DE BANDA QUE QUEDA REPRESENTADO EN EL RANGO DE FRECUENCIA [0.1-4] Hz, QUE EQUIVALE AL RANGO COMPLETO DE FRECUENCIAS TÍPICO DE LA SEÑAL DE EHG.	36
TABLA 4. TABLA DE LOS P-VALORES OBTENIDOS TRAS EL ESTUDIO ESTADÍSTICO NO PARAMÉTRICO WILCOXON RANK-SUM CON EL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO TEAGER. EN AZUL LOS PARÁMETROS CON DIFERENCIAS	

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P-VALOR<0.05) ENTRE GRUPOS DE PACIENTES DE PARTO INMINENTE Y DE PARTO NO INMINENTE. EN NEGRITA LOS P-VALORES INFERIORES A 0.01. EN LA PARTE INFERIOR DE CADA TABLA, RECUENTO TOTAL DE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS PARA CADA TIPO DE VENTANA, Y LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS CON P-VALOR INFERIOR A 0.01. 53

TABLA 5. TABLA DE LOS P-VALORES OBTENIDOS TRAS EL ESTUDIO ESTADÍSTICO NO PARAMÉTRICO WILCOXON RANK-SUM CON EL PARÁMETRO DISCRIMINATORIO RMS. EN AZUL LOS PARÁMETROS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P-VALOR<0.05) ENTRE GRUPOS DE PACIENTES DE PARTO INMINENTE Y DE PARTO NO INMINENTE. EN NEGRITA LOS P-VALORES INFERIORES A 0.01. EN LA PARTE INFERIOR DE CADA TABLA, RECUENTO TOTAL DE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS PARA CADA TIPO DE VENTANA, Y LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS CON P-VALOR INFERIOR A 0.01..... 53

GLOSARIO

A

APP

Amenaza de parto prematuro

B

BIP

Registro bipolar

C

CTG

Cardiotocografía

D

Dec

Decil

E

ECG

Electrocardiograma

EHG

Electrohisterograma

EMG

Electromiograma

F

FD

Frecuencia dominante

Fmedia

Frecuencia media

FuzzyEn

Entropía difusa

FW

Fast Wave

FWL/FWH

Fast Wave Low/Fast Wave High

H

HFD

Dimensión Fractal de Higuchi

I

IUP

Presión intrauterina

K

KFD

Dimensión Fractal de Katz

L

LC

Longitud cervical

LZ_Bin/LZ_Multi

Lempel-Ziv Binario/Multiestado

M

M1 y M2

Electrodos monopolares

P

PB

Puntaje de Bishop

PP

Parto prematuro

PSD

Densidad Espectral de Potencia

R

RMS

Root Mean Square

S

S0/S1/S2/S3/S4

Fase de la terapia tocolítica

SampEn

Entropía muestral

SDG

Semanas de gestación

SpecMR (SMR)

Spectral Moment Ratio

SpEntr

Entropía espectral

SW

Slow Wave

T

TOCO

Tocografía

TTD

Time To Delivery (tiempo al parto)

MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

1.1.1. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

El aparato reproductor femenino está formado por las mamas, además de un conjunto de estructuras alojadas en la parte baja del abdomen y en el suelo pélvico, que se pueden dividir en dos partes: genitales externos e internos.

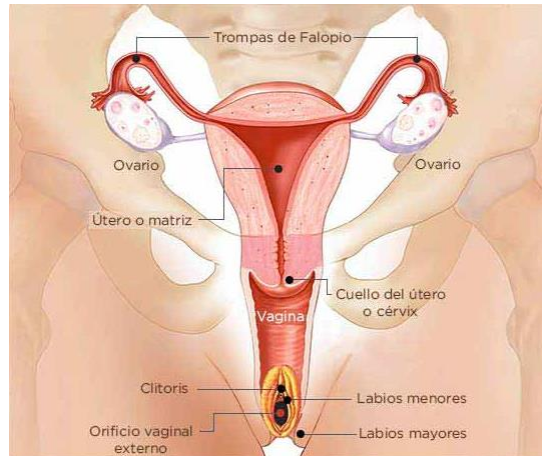


Figura 1. Representación de la anatomía del aparato reproductor femenino [1].

Los externos están formados por la vulva, que se extiende desde el pubis hasta el perineo. Está compuesto por el monte de Venus, los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo con el orificio uretral y el orificio vaginal. La vagina es un órgano tubular, aplanado en sentido anteroposterior en condiciones normales, y cuya pared anterior es más corta, de unos 6-8 cm, a diferencia de la posterior, que alcanza los 8-10 cm. El diámetro, de unos 3 o 4 cm, sufre una distensión durante el parto de forma que puede llegar a alcanzar un diámetro de unos 10-12 cm para permitir el paso del feto. Los genitales internos quedan albergados dentro de la pelvis, y están formados por los ovarios, trompas y útero. Estas estructuras están recubiertas por el peritoneo a excepción de los ovarios [2].

El útero es un órgano único que se encuentra en el centro de la pelvis y fijado a la pelvis ósea mediante una serie de ligamentos. Tiene forma de pera invertida, aplanada en sentido anteroposterior y se pueden distinguir dos porciones: cuerpo y cuello. La primera de ellas alcanza los 4-5 cm de diámetro longitudinal y su cavidad tiene forma triangular isósceles de base superior, en cuyos ángulos superiores se encuentran el inicio de las trompas de Falopio. Las paredes internas están recubiertas por el endometrio y tiene una capacidad de 4 a 6 ml. Por otro lado, la porción del cuello tiene una longitud de 3 cm y un diámetro de 3 a 5 mm, comunicado por la parte superior con el útero y por la parte inferior con la vagina [2]. El útero está conformado por tres capas musculares, las cuales quedan ilustradas en la *Figura 2* y que, ordenadas de la más externa a la más interna, son: perimetrio o peritoneo visceral, miometrio o músculo uterino y endometrio o mucosa [3].

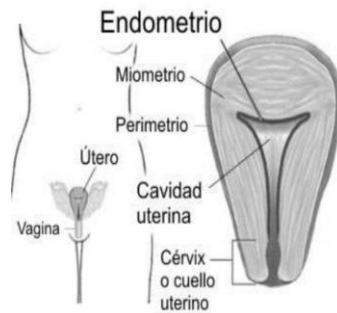


Figura 2. Estructura de las capas musculares uterinas [3].

Durante el periodo gestacional, el útero sufre una serie de transformaciones para albergar en su interior el feto. Actúa como una incubadora, para lo cual aumenta de peso desde unos 30-60g a 700-1000g, originado por la hipertrofia e hiperplasia del tejido muscular. Debido al incremento de tamaño y a la nutrición requerida para el feto, se produce un aumento de flujo sanguíneo, de forma que el cuerpo percibe al útero grávido como un órgano vital [4].

Es importante tener en cuenta que para la correcta evolución de las contracciones y del parto, se deben dar las apropiadas condiciones mecánicas y hormonales, como se va a desarrollar a continuación.

1.1.2. FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN UTERINA

Como bien se ha dicho, el útero está formado por tres capas musculares, como se aprecia en la *Figura 2*. Cabe destacar que el tipo de músculo que compone el útero es liso, lo cual le confiere ciertas características ventajosas en cuanto a su función, como lo es que su grado de contractilidad es aproximadamente el doble que el del músculo estriado. Además, tiene la capacidad de producir la fuerza contráctil en cualquier dirección, y no únicamente siguiendo la dirección del eje muscular, lo cual es interesante para que la contracción sea conveniente, independientemente de la posición del feto. Las células del músculo liso se caracterizan porque no precisan de una frecuencia de potenciales de acción elevada para producir contracciones regulares y continuas [3].

Dichas contracciones son entendidas como la integración de dos procesos: (i) la generación y (ii) la propagación a través de las células musculares de la actividad en forma de potenciales de acción. Es por ello por lo que se dicen que son de tipo “peristáltico”, porque tienen lugar por la sincronización de la actividad eléctrica y mecánica de las fibras musculares con el fin de expulsar el feto y la placenta de la cavidad uterina [5][6].

En cuanto a su fisiología, la excitación de las células miométriales incluye los ciclos tanto de despolarización como de repolarización de las membranas celulares, lo que provoca la sucesión de contracción-relajación del miometrio. El potencial de reposo negativo de estas células presenta unas débiles variaciones que, cuando superan un determinado umbral, disparan el potencial de acción de una amplitud que se encuentra entre los [33, 69] mV. Esta despolarización viene dada por la entrada de iones de sodio (Na^+) y calcio (Ca^{+2}), lo cual produce una corriente rápida de Na^+ y otra lenta de Ca^{+2} hacia el interior celular. La razón de que el sodio participe en la despolarización radica en que puede producir, asimismo, un aumento en la concentración de

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

calcio intracelular por medio del intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$. Esta proteína integral de membrana transporta 3 iones de Na^+ hacia el exterior por cada uno de Ca^{+2} que introduce en la célula [7]. Es la entrada de corriente de ion de calcio extracelular la que provoca la activación de los canales del retículo sarcoplasmático, el cual, a su vez, difunde el calcio que retiene en su interior. El aumento de la concentración de Ca^{+2} en el interior de la célula es el que posibilita la interacción de las fibras de actina y miosina de forma proporcional a la concentración de este ion de calcio. La caída del potencial de acción o repolarización viene de la mano de la corriente que se produce en los canales del ion potasio, K^+ [8][9].

La contribución de cada una de las corrientes a la despolarización de la célula miocárdica depende del estado gestacional: relaciones de $I_{\text{Ca}}/I_{\text{Na}}$ más elevadas se producen en momentos iniciales del embarazo, mientras que cuando se acerca el término, se reduce [10]. Esto se debe a que a pesar de que aumentan ambos tipos de canales con el avance de la gestación, en mayor medida aparecen un mayor número de los canales de sodio, lo cual permite la optimización de la propagación de los potenciales de acción [9].

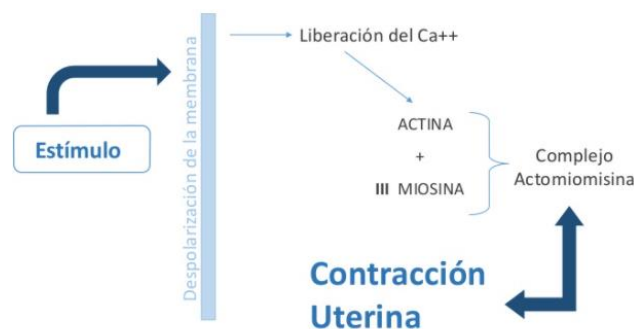


Figura 3. Esquema del proceso de despolarización y contracción de la célula muscular uterina [3].

En cuanto a la propagación, el miometrio es un músculo liso en el cual las células individuales forman un sincitio fisiológico. Mediante este mecanismo se consigue una coordinación entre las células mediante la comunicación que se produce entre ellas. A menudo se considera que la onda de contracción tiene su origen en uno de los dos marcapasos que se emplazan en el cuello uterino, junto a las trompas de Falopio. La frecuencia de disparo de las células marcapasos establece cuál es la frecuencia de la actividad del tejido. En concreto, en el miometrio, se pueden distinguir dos tipos de frecuencias: una de largo periodo (onda lenta), asociada a la aparición de los trenes de descarga que determinará la frecuencia de las contracciones, y otra de periodicidad baja (onda rápida), que determinará la tasa de disparos de espigas dentro de esos trenes, y que está relacionada con la intensidad con la que se produce cada contracción [9].

Las células miometriales pueden, o bien ser las generadoras de potenciales de acción, o bien ser excitadas por los potenciales generados en las células vecinas. Esto se debe a que no todas las células del miometrio son marcapasos, ya que realmente, en la mayoría de los casos, se van a producir potenciales inducidos por un marcapasos situado en otra parte del tejido, y cuya conducción ocurre por la difusión de corrientes locales que operan los canales de voltaje dependientes de la célula en cuestión (células seguidoras de marcapasos). A diferencia de las células del miocardio, las células del miometrio no constituyen una unidad anatómica discreta, sino que cada una puede transformarse en seguidora, o bien, bajo ciertas condiciones, convertirse en marcapasos [9].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

Estos marcapasos no se han demostrado anatómicamente ni histológicamente ya que no existen fibras especiales (ej. Células nerviosas como en el corazón) responsables de iniciar la contracción. A pesar de eso, sí que se tienen en cuenta desde el punto de vista funcional. Habitualmente, únicamente uno de estos dos marcapasos funcionales es el que genera la contracción – normalmente el lado izquierdo, ya que, si se produjera en ambos lados, podría ocurrir una incardinación. [5] La onda contráctil se desarrolla en sentido descendente con una velocidad de aproximadamente 2 cm/s. De esta forma, tras 15 s, la contracción ya ha alcanzado todo el órgano [3].

La propagación de la onda contráctil se lleva a cabo siguiendo el “triple gradiente descendente”, que supone que a medida que la onda desciende, la propagación se hace más lenta y la duración e intensidad de las contracciones se hace menor, al contrario de lo que ocurre en el músculo estriado o en el cardíaco [5][3].

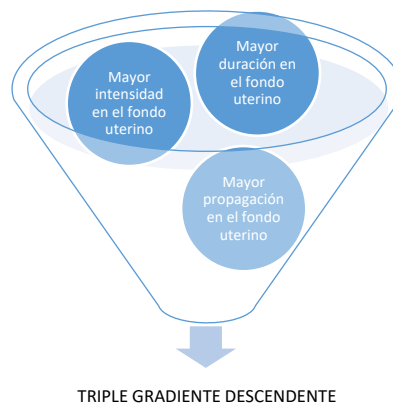


Figura 4. Esquema del triple gradiente descendente [Elaboración propia].

Durante el embarazo, un acoplamiento pobre entre las células miometriales, así como la baja conductividad eléctrica a su través, favorecen el mantenimiento del embarazo. En el momento del parto, las conexiones de los canales intercelulares miometriales, *gap junctions*, aumentan y forman vías de baja resistencia eléctrica requeridas para que se produzcan contracciones efectivas por facilidad en la excitación sincronizada de las fibras musculares. Concretamente, cabe destacar que existe en la capa longitudinal del miometrio la organización mediante diferentes “paquetes” funcionales con el objetivo de que los impulsos de un paquete se puedan propagar longitudinalmente de forma prácticamente independiente del resto, a pesar de que en ocasiones se producen interconexiones entre paquetes. Estas contracciones provocarán el desplazamiento del feto hacia el cuello del útero y, de esta forma, la consumación del embarazo con el parto[6][9][11].

Con todo ello, se podría decir que el trabajo del parto se trata de una realimentación positiva: la cabeza del feto ejerce una presión sobre el cuello del útero, el cual se abre ligeramente. Esto produce la generación de nuevas contracciones en el fondo del útero y, con ellas, una mayor presión por parte de la cabeza en el cuello del útero, de forma que se producen nuevas contracciones, y así consecutivamente.

El útero grávido, el cual se mantiene durante el desarrollo del embarazo prácticamente inactivo, presenta una creciente actividad que consuma la gestación con el parto. Esta actividad uterina,

como bien se ha explicado anteriormente, es entendida como una serie de procesos contráctiles, los cuales se pueden dividir en tres tipologías diferentes. Las contracciones de Álvarez (A) son prácticamente imperceptibles por la gestante debido a su baja intensidad (2-4 mmHg) y frecuencia. Suelen aparecer en las primeras etapas hasta las 28 semanas y su influencia es de nivel local. Por otro lado, las contracciones de Braxton Hicks, las cuales aparecen alrededor de las 18 semanas, se caracterizan por poseer una mayor amplitud y menor frecuencia en las etapas iniciales (una cada 3 o 4 horas), aumentando su frecuencia e intensidad a medida que avanza el embarazo. Tienen una mayor área de influencia y son entendidas como una herramienta de preparación al parto por el cual el útero se ejercita para las verdaderas contracciones de trabajo de parto. En ocasiones, hacia el final de la gestación, llegan a producir dolor, lo cual se conoce como “falso trabajo de parto”. Finalmente, las contracciones de trabajo de parto se producen en las 48 horas previas al parto. Estas contracciones, cuya intensidad ronda los 20-30 mmHg en intervalos de 5-10 minutos en la fase latente, aumenta en la fase activa de niveles de 50 a 90 mmHg con una frecuencia de 3-5 contracciones en 10 minutos [12].

1.1.3. ENDOCRINOLOGÍA DE LA GESTACIÓN

Los mecanismos hormonales que regulan la gestación se basan en (i) las hormonas esteroideas, como la progesterona - que se convierte en estriol, estrona o estradiol hacia el final del embarazo- [13], y los estrógenos, ambos influenciando en la contractilidad uterina de forma directa o indirecta por aumento de los receptores miometriales de oxitocina [14]; y (ii) las hormonas peptídicas o proteicas, como la oxitocina o la gonadotropina coriónica. Tanto las hormonas esteroideas como las peptídicas son producidas en grandes cantidades por la placenta [15]. Es esta la razón por la cual se puede afirmar que éste se trata de un órgano fundamental en el comienzo, mantenimiento y término exitoso del embarazo, y su alteración puede ocasionar grandes dificultades y riesgos.

La progesterona se conoce como la hormona “mantenedora” de la gestación [14]. Se encarga de la distribución del Ca y Mg en las células miometriales entre otras funciones, y posee una acción inhibitoria sobre la oxitocina. Es esta la razón por la que el bloqueo de la progesterona por (i) inhibición, (ii) síntesis de antagonistas, o (iii) neutralización de la interacción con sus receptores [14], favorece el desarrollo de la actividad uterina espontánea [16]. Con la caída de la función de la progesterona, las contracciones del útero pasan a ser dominadas por los estrógenos durante el proceso de distensión cervical. Finalmente, a pesar de que la acción de la oxitocina sobre la maduración del cuello es menos manifiesta, tiene un papel importante en la aceleración del parto una vez el cuello uterino se encuentra borrado [16]. Esto se debe a que la oxitocina estimula la actividad de la musculatura uterina lisa al aumentar la concentración de calcio intracelular [14], generándose contracciones regulares, intensas y de larga duración [16]. Además, favorece la síntesis de prostaglandinas, moléculas lipídicas que incrementan las uniones GAP entre los miocitos, así como el número de receptores de oxitocina, favoreciendo las contracciones [14].

Cabe destacar el papel de la hormona liberadora de corticotropina, un péptido cuya concentración se eleva en el plasma materno a medida que avanza la gestación, de forma que es considerado como *reloj placentario*. Niveles elevados de esta hormona pueden ser de gran

utilidad a la hora de identificar a pacientes con riesgo de parto prematuro, ya que se ha demostrado que este aumento es más significativo en mujeres de parto prematuro que en mujeres de parto a término [17][18]. Esta hormona estimula la difusión de prostaglandinas y potencia la acción de la oxitocina y de las prostaglandinas a la hora de inducir las contracciones [18]. A su vez, la vasopresina, que aumenta con el progreso del embarazo, activa los receptores de la oxitocina, hormona que tiene un papel fundamental en el proceso del parto debido a su relación con el aumento de contractilidad miometrial [19].

La acción coordinada de las anteriores hormonas va a repercutir en la actividad mecánica del músculo liso uterino o miometrio y el aumento de la presión intrauterina [6].

1.2. GESTACIÓN Y PARTO

La gestación es parte del ciclo vital de todo ser vivo. Se trata de un proceso complejo, multivariable y con características cambiantes a lo largo del desarrollo del feto, cuya duración normal ronda entre las 38 y las 42 semanas [20]. Su curso afecta a la salud y a la integridad tanto de la madre como de su hijo y, es por ello por lo que las dificultades que puedan surgir en su transcurso serán determinantes en el adecuado desenlace de este período.

En concreto, el parto es una de las etapas más comprometidas del embarazo. Consiste en una serie de contracciones rítmicas, involuntarias y progresivas del útero que conllevan la expulsión del feto y el culmen del proceso de gestación. En concreto, se compone de tres fases, cuya duración y características dependen de cada caso individual de la paciente. La primera es la de dilatación y borramiento - afinamiento y acortamiento - del cuello uterino, la cual tiene lugar tras su maduración. Abarca desde el inicio de las contracciones uterinas regulares hasta que el cérvix queda totalmente dilatado, formando de esta forma el canal blando. Se genera de modo pasivo a medida que el feto es propulsado a través del cuello. La segunda etapa se considera aquella en la que las contracciones vienen acompañadas por una presión uterina provocada por la acción de la musculatura voluntaria del útero. Se produce, por un lado, la expulsión del tapón mucoso, que se trata de una mucosidad que cubre el cuello uterino, además de la pertinente ruptura de la bolsa de las aguas, que es la propulsión en forma de cuña de las membranas fetales y el líquido amniótico consecuencia de las contracciones uterinas. Además, tiene lugar el encajamiento y descenso del feto. La última fase se corresponde con el alumbramiento, que comprende desde que se expulsa el feto, hasta que se extraen la placenta y las membranas [21][5][15][22].

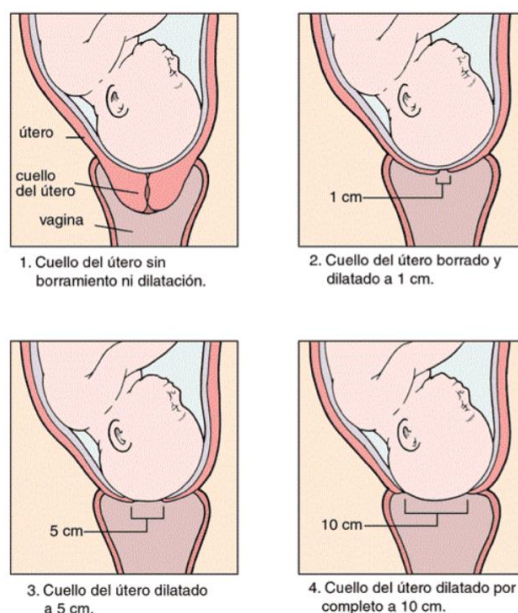


Figura 5. Fases de maduración cervical [12].

El inicio del parto no está determinado por un único factor, sino que es la suma combinada de una serie de causas, las cuales se pueden dividir en: (i) factores maternos, (ii) factores físicos y mecánicos, (iii) factores uterinos, (iv) factores ovulares y (v) factores fetales [5].

Los factores maternos se relacionan con la liberación de sustancias como la oxitocina y las prostaglandinas, relacionadas con la contracción muscular y la dilatación, así como con la maduración cervical, respectivamente. Los factores físicos y mecánicos están relacionados con la distensión de la fibra muscular uterina que, por ejemplo, en caso de embarazos múltiples, hidramnios y macrosomías puede provocar que el parto se desarrolle prematuramente. Por otro lado, los factores uterinos son los que producen el cambio de unas condiciones de alto nivel de elasticidad, elongación y relajación del útero durante la fase de crecimiento fetal a unas características uterinas de gran tono y fuerza para expulsar al feto. Los factores ovulares son los que tienen que ver con las hormonas secretadas por la unidad fetoplacentaria todas ellas relacionadas con el desencadenamiento del parto, como lo son los estrógenos, la progesterona y el cortisol. Finalmente, los factores fetales también engloban una serie de efectos bioquímicos: la hormona liberadora de corticotropina induce la producción de adenocorticotropa, que estimula síntesis de cortisol y de precursores de estrógenos [5].

El comienzo del parto generalmente presenta dificultades para identificarse con precisión y su predicción puede resultar de gran ayuda a la hora de evitar posibles riesgos materno-fetales [23][24]. Dichos riesgos para las madres abarcan desde las cesáreas y hemorragias postparto, a la necesidad de medicación cardiovascular por fallo cardíaco. En el caso de los riesgos fetales, se puede producir prematuridad, que lleva asociadas patologías como el distrés respiratorio, insuficiencia tricúspidea moderada o severa e incluso se puede llegar a ocasionar la muerte fetal intrauterina o el fallecimiento neonatal [25].

1.3. PARTO PREMATURO

Según la Organización Mundial de la Salud, se considera prematuro un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido las 37 semanas de gestación (SDG). Existe una clasificación de estos niños en función de la edad gestacional. Aquellos cuyo nacimiento es anterior a la semana 28, se puede decir que son prematuros extremos. Los que nacen entre las semanas 28 y 32 son muy prematuros, mientras que los que lo hacen entre las 32 y 37 SDG, se puede decir que son prematuros moderados a tardíos [26]. En este periodo de tiempo, aún no se ha producido la completa maduración de los órganos del feto que aseguren su supervivencia postnatal [7].

Cuanto menor sea la edad gestacional, mayor es el riesgo de mortalidad y morbilidad. Las tasas de mortalidad rondan el 20% para los bebés nacidos sobre la semana 26, mientras que el porcentaje desciende a valores de 2.3% para las semanas 34-36. Es importante destacar que se ha observado que durante las semanas 22 y 26 de gestación, por cada día en el que el parto se consigue retrasar, la tasa de supervivencia aumenta en un 3%. Del mismo modo, para la misma edad gestacional, por cada 3 días que se consiga retrasar el parto, se puede llegar a aumentar dicha tasa de supervivencia hasta cerca de un 10% [27].

Las tasas de prevalencia e incidencia del parto prematuro (PP) se han visto incrementadas alrededor de todo el mundo, alcanzando valores de entre un 5-18%, junto con un aumento concomitante de la morbimortalidad pueril, especialmente antes de alcanzar los 5 primeros años de vida, y más concretamente, el primer año. Los nacimientos producidos pretérmino poseen una mortalidad 33 veces superior a la observada en los nacimientos a término. Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que anualmente nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros, la mayor parte de ellos en países en vías de desarrollo [26].

Estos niños cuyo nacimiento dista más de tres semanas previas a las 40 semanas de gestación revelan signos físicos de prematuridad. A todo esto, cabe añadirle el riesgo aumentado de sufrir complicaciones en el parto, debido a la alta probabilidad que poseen los fetos de nacer con presentación podálica cuando ocurre el parto previamente a las 32 SDG, lo cual aumenta la predisposición a producirse prolapso del cordón, traumatismos musculares o retención de la cabeza durante el parto vaginal [28].

Todo ello puede ser responsable de complicaciones a corto y largo plazo que determinarán el estado de salud del bebé, entre las que destacan enfermedades pulmonares crónicas como el síndrome de distrés respiratorio que afecta al 30-40% de niños prematuros, problemas gastrointestinales, déficits en el desarrollo neurológico o parálisis cerebral, enfermedades cardiovasculares así como pérdida irreversible de la visión y/o audición, cuya repercusión, además de clínica, supone una gran carga económica, así como problemas a nivel social [27][28] [29].

1.4. AMENAZA DEL PARTO PREMATURO

Cabe destacar que una de las cuestiones más relevantes en torno al parto prematuro es la amenaza de parto pretérmino o prematuro (APP), un diagnóstico común que en muchas ocasiones causa la hospitalización durante el embarazo [30]. La APP se caracteriza por ocurrir

en mujeres que presentan actividad uterina y/o borramiento del cuello cuando su edad gestacional se sitúa entre las 20 y 36 semanas [22]. En concreto, el diagnóstico clínico de la APP se establece cuando se produce la presencia de contracciones dolorosas y palpables con una duración no superior a 30 segundos a un ritmo de al menos 4 contracciones cada 20 minutos [31], al menos durante una hora, o se debe presentar una longitud cervical menor de 25 mm [29], además de ocasionarse indicios de cambios de posición, consistencia, longitud o dilatación en el cuello del útero [31], con un aumento de flujo vaginal y sensación de aligeramiento por descenso de la cabeza fetal hasta alcanzar el canal del parto [32]. En este momento, el tapón mucoso es expulsado debido al ablandamiento del cuello uterino. Finalmente, el desgarro de membranas marca la rotura de aguas que conduce al parto [32].

Cuando el parto tiene lugar en un periodo de tiempo inferior o igual a 7 días desde que se producen los pródromos de la APP, se habla de un parto inminente. Únicamente el 35% de las mujeres que padecen APP culminan su gestación previamente a la semana 37 de gestación. Sin embargo, cuando presentan los signos típicos de APP, el procedimiento habitual consiste en plicarles terapias tocolíticas y, por lo tanto, en muchos casos, esta tratamiento se efectúa de forma innecesaria. Dichos procedimientos no sólo causan efectos secundarios sobre las embarazadas, sino que también se traduce como un elevado coste hospitalario además de la inquietud que se genera sobre la madre y sus familiares [22].

De todos los casos de prematuridad, únicamente un 10-15% de las embarazadas presentan factores de riesgo de parto prematuro identificados previamente. A dichas mujeres se les efectúa un tratamiento cervical con anterioridad, de forma que se les vigila la longitud del cuello uterino y se les trata con cerclaje o progesterona. El cerclaje cervical uterino es una técnica de sutura en el cuello del útero con el objetivo de prevenir la insuficiencia cervical, la cual se trata de una dilatación del cuello en ausencia de dinámica uterina. Por otro lado, la progesterona se emplea para retrasar el parto mediante el bloqueo de la acción de otras sustancias uteroestimulantes, de forma que es capaz de reducir las contracciones uterinas [33][34][35][36].

El restante 85-90% de las mujeres embarazadas, no tienen factores de riesgo para el parto prematuro, y en la actualidad, no se ha encontrado un biomarcador para evaluarlas. Es por ello por lo que hasta ahora la perspectiva a la hora de afrontarlo no ha podido ser preventivo, sino únicamente reactivo [34].

1.4.1. AGENTES INHIBIDORES DEL PROCESO DEL PARTO PREMATURO

El empleo de mecanismos reactivos que permitan que no se desarrolle el parto de forma inmediata es crucial para prevenir el parto prematuro en pacientes con APP. Existe una gran cantidad de agentes uteroinhibidores, entre los que destacan los antagonistas de receptores de oxitocina, beta-adrenérgicos, los bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de síntesis de prostaglandinas, donadores de óxido nitroso, y sulfato de magnesio. Estos tratamientos que emplean sustancias con actividad tocolítica, cuentan con una serie de características que justifican su actividad [31][37][38].

En primer lugar, los antagonistas de la oxitocina actúan bloqueando selectivamente los receptores de dicha hormona- los cuales únicamente están presentes en útero y mamas -, y de

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

la vasopresina. Actualmente, el único análogo comercializado que constituye un inhibidor competitivo de oxitocina es el Atosiban, un péptido sintético que ocupa sus receptores en el útero, de forma que es capaz de detener el avance del parto al bloquear la apertura de los canales de calcio. De la misma forma, tampoco se libera calcio por parte del retículo endoplasmático, con lo que disminuye la concentración de calcio intracelular y, con ello, se inhibe la contracción muscular, como se muestra en la *Figura 6* [37].

Por otro lado, los antagonistas beta-adrenérgicos, bloquean estos receptores de forma que se induce un incremento del adenilato ciclasa, que inhibe la cadena ligera de miosina-cinasa, disminuyendo la contractilidad uterina, como también se muestra en la *Figura 6*. Otros agentes, como los bloqueadores de los canales de calcio, impiden el flujo transmembrana de los iones de calcio a través de los canales de calcio de tipo L, así como los donantes de óxido nítrico, que inhiben el flujo de calcio desde el espacio extracelular [37].

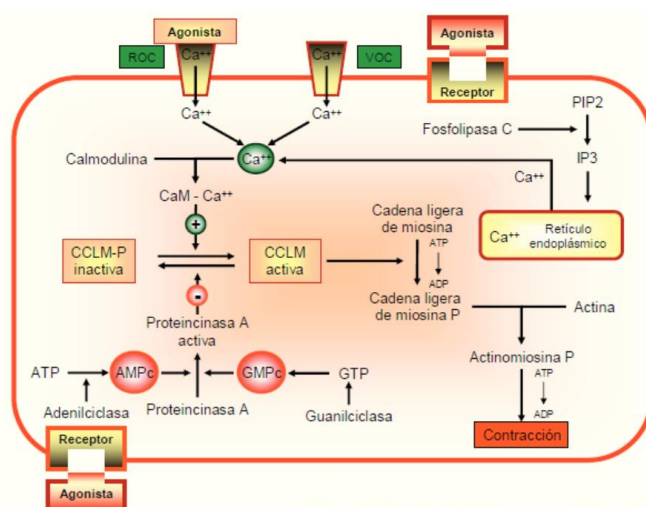


Figura 6. Fisiología de la contracción uterina [38].

El tratamiento con uteroinhibidores a corto plazo se emplea para retrasar el parto, en concreto el inminente – y con él, el prematuro. A pesar de que existen diferentes opciones en el mercado, se ha llegado al consenso de que no existe el tocolítico ideal, ya que difícilmente se obtiene el equilibrio deseado entre eficacia y seguridad [36]. De hecho, debe evitarse su empleo a largo plazo, ya que aumenta el riesgo materno-fetal sin ofrecer beneficios claros [37].

Finalmente, cabe destacar el uso de esteroides, unos glucocorticoides que se administran a las mujeres embarazadas entre las 24 y 34 semanas de forma rutinaria cuando presentan riesgos de PP. El objetivo es ayudar al desarrollo de los pulmones del feto para reducir el síndrome de distrés respiratorio, lo cual se consigue en un 35-45% [39].

El empleo de dichos agentes tocolíticos tienen asociadas una serie de contraindicaciones, no solo en la madre, ya que pueden ocasionar sobre ella efectos secundarios, sino también en el feto o neonato. En las gestantes, se pueden producir problemas cardiacos como arritmias, isquemias miocárdicas y taquicardias entre otros, sofocos, cefaleas, hipotensiones, náuseas, pirosis gástricas, disneas y edemas pulmonares, etc. Por otro lado, en el bebé puede llegar a ocasionar también problemas cardiovasculares como taquicardias, hipertrofia e isquemia miocárdica entre otros, hiperinsulemia, hiperglucemia o hipoglucemia fetal, hipocalcemia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e incluso muerte súbita fetal [31].

1.4.2. MÉTODOS DE PREDICCIÓN DEL PARTO

La predicción del parto es de gran relevancia sobre todo a la hora de prevenir el parto prematuro, el cual ha sido y es objeto de análisis de múltiples estudios debido al papel determinante que juega en la correcta resolución de la gestación y del gran riesgo que puede suponer al neonato en el caso en el que se produzca sin las adecuadas condiciones.

Ante una APP, para distinguir si éste se da de forma inminente, es decir, en un periodo inferior o igual a 7 días, o se trata de una ‘falsa alarma’, es necesario tener en cuenta una serie de marcadores clínicos. Entre ellos destacan la medición de la longitud cervical (LC) y el puntaje de Bishop (PB) [34][30], así como la monitorización y estudio de las contracciones uterinas a partir de registros tocográficos (TOCO), además de la presión intrauterina (IUP).

LONGITUD CERVICAL

La LC se trata del indicador más común en el estudio del parto pretérmino. Consiste en la medición de la distancia en milímetros entre el orificio cervical interno y el externo mediante una ecografía transvaginal del cuello uterino. De esta forma, se puede decir que es una técnica objetiva y no invasiva que permite evaluar los cambios del cuello uterino. Cuanto más corta es la LC, mayor es el riesgo de parto pretérmino y, en concreto, un valor de corte de 20 mm supone una gran especificidad para determinar el parto pretérmino durante el tercer trimestre [30]. Este acortamiento es consecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, con este método, se produce un aumento en la probabilidad de provocarse un aborto cuando se aplica la técnica, de forma que la paciente tiene una mayor probabilidad de dar a luz de forma espontánea en un periodo de tiempo inferior a 7 días y, en concreto, en las 48 horas posteriores al ingreso [40]. Además, a pesar de que el acortamiento de la longitud del cérvix se relaciona con un riesgo mayor de parto inminente, la precisión de los estudios aún queda por mejorar [41].

PUNTAJE DE BISHOP

El PB consiste en un método de valoración del grado de madurez del cérvix. Se trata de un sistema que tiene en cuenta seis parámetros: dilatación, borramiento, consistencia, posición del cuello uterino, estación fetal y paridad. Estas características se pueden medir con instrumental médico, como un espéculo, mediante tacto digital, o mediante palpación. A cada uno de estos parámetros, se les asigna un valor entre 0 y 2 como se puede observar en la *Tabla 1* de forma que la máxima puntuación que se puede alcanzar es de 15 puntos [42][43].

Tabla 1: Puntaje de Bishop para la evaluación de la maduración del cérvix uterino [31].

PUNTAJE DE BISHOP	0	1	2
Posición	posterior	semicentral	central
Consistencia	firme	semiblando	blando
Longitud	>2cm	1-2cm	<1cm

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

Apertura del cuello	cerrado	permeable	dilatado
Altura presentación	4/5	3/5	2/5 y 1/5
Paridad	Nulíparas	Monóparas	Múltiparas

El PB es una herramienta útil para aplicar en aquellos centros en los que no se dispone de personal o de equipos para realizar una evaluación ecográfica del cuello del útero [30]. A pesar de ello, es un método subjetivo y con una pobre reproducibilidad, ya que requiere de la experiencia y de la formación del profesional, y es una técnica que presenta variabilidad interobservador. Además, durante la aplicación del procedimiento, algunas pacientes inician el trabajo de parto, como ocurre también con la ecografía transvaginal, debido a que se puede invadir y dislocar el tapón mucoso, y acercarse a las membranas [43][44].

MARCADORES BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES

Una gran parte de los trabajos basados en la contractilidad uterina prematura se han fundamentado en el empleo de marcadores bioquímicos y moleculares, como la fibronectina, localizados en suero y orina [28][45][46], la hormona liberadora de corticotropina en suero materno, estriol en saliva y citoquinas cervicovaginales [47].

La valoración de la fibronectina fetal ha sido la prueba más comúnmente realizada de los marcadores bioquímicos y moleculares. Se trata de una glucoproteína de la matriz extracelular que se ubica en la interfase materno-fetal de las membranas amnióticas, en concreto, entre la decidua y el corion. Su función está relacionada con la adherencia de la placenta y membranas a la decidua, por lo que la separación de estas conlleva un incremento de dicha glucoproteína en secreción cervicovaginal [28]. Para la medición de la concentración de la fibronectina, se obtiene una muestra con un aplicador en el orificio cervical externo y se realiza una inmunovaloración. Se consideran niveles de fibronectinas positivos cuando superan los 50 ng/mL [47].

Sin embargo, a pesar de que la presencia de fibronectina fetal en muestras cervicales se correlaciona en parte con el inicio del trabajo de parto, la valoración es limitada para discriminar entre población de alto y bajo riesgo de parto inminente en mujeres de entre las 24 y 34 SDG y, por lo tanto, con amenaza de parto pretérmino [47].

CARDIOTOCOGRAFÍA

Una de las prácticas habituales es el registro de la frecuencia cardíaca fetal de forma coordinada con la actividad uterina (tocodinamometría o TOCO). Esta monitorización fetal electrónica se conoce como cardiotocografía (CTG), que puede realizarse mediante un transductor externo, o interno. La técnica exterior o abdominal, consiste en el empleo de dos transductores fijados con cintas elásticas sobre el abdomen materno: el primero, de tipo Doppler, para registrar la frecuencia cardíaca fetal y el segundo, un tocodinamómetro, que se trata de una galga extensiométrica para monitorizar las contracciones uterinas (*Figura 7. 1*). Este método

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

empleado en el anteparto, a pesar de ser no invasivo, presenta una serie de inconvenientes como lo pueden ser las interferencias que impiden un trazado claro persistente de la señal. Esto se debe a que la CTG externa se suele ver influenciada por la posición del sensor, el contacto en la interfaz electrodo-piel, la colocación por parte del examinador, y el propio movimiento de la paciente. Además, con esta técnica, no se puede establecer con exactitud la intensidad de las contracciones, así como tampoco se pueden distinguir las contracciones procedentes del útero de las contracciones de los músculos abdominales, ya sean voluntarias o involuntarias [24][48][49][50].

Como alternativa, aparece la CTG interna, la cual no presenta interferencias y es capaz de distinguir la intensidad de las contracciones. Es altamente preciso en disritmias fetales y puede captar la variabilidad a corto plazo. Para registrar la actividad cardíaca fetal se ubica un electrodo sobre el cuero cabelludo del feto con el objetivo de registrar la actividad cardíaca fetal, mientras que para monitorizar la dinámica uterina se emplea un catéter de presión intrauterina (IUP) colocado en el interior del útero (*Figura 7. 2*). Tanto en el caso de la cardiotocografía externa como en la interna, ambos transductores se conectan al cardiotocógrafo para realizar una monitorización coordinada con ambos registros de señal [48][49][50].

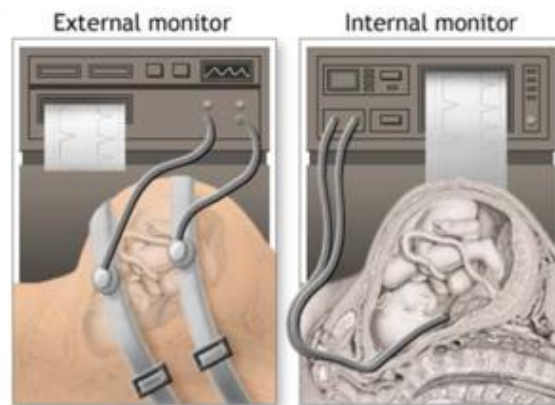


Figura 7. Configuración de los dispositivos de medida de la presión intrauterina. (1) Monitorización externa mediante tocodinamometría (TOCO) (izquierda). (2) Monitorización interna mediante un catéter de presión intrauterina (derecha). [39]

En cuanto a la fisiología de la cardiotocografía obtenida, las variables que definen las contracciones uterinas quedan reflejadas en la *Figura 8*, en la que también se recogen sus valores típicos. Estas componentes son: (i) tono basal o presión más baja que se da entre dos contracciones, (ii) intensidad o aumento de la presión intra amniótica (mmHg), (iii) acmé o punto más alto de la presión intra amniótica durante la contracción, (iv) frecuencia o intervalo existente entre acmés de dos contracciones consecutivas, (v) duración o tiempo desde el inicio hasta el término de la elevación de la onda contráctil por encima de la basal, (vi) presión máxima expresada como la suma de la intensidad y tono (mmHg), y (vii) actividad uterina, que es el producto de la intensidad por la frecuencia (unidades Montevideo) [51].

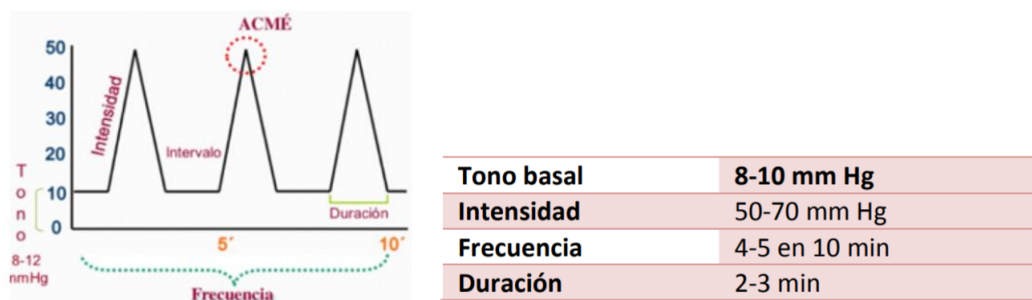


Figura 8. Características de la contracción uterina [24]. Valores de las características fisiológicas normales de las contracciones uterinas durante el parto [3].

El principal problema de las técnicas de medición intrauterina es que, al tratarse de un método invasivo, los electrodos empleados han de introducirse hasta la cavidad uterina y su colocación precisa de una dilatación del cuello uterino de al menos 2 cm para permitir la introducción de los transductores [50]. Por este motivo, además existir riesgo de infección y equimosis del cuero cabelludo fetal, se produce la ruptura de las membranas envolventes del feto y del líquido amniótico, lo cual resultaría contraproducente con el objetivo del estudio ya que desencadenaría el mecanismo del parto. Por ello, es más habitual la monitorización externa [52].

Finalmente, cabe destacar que la predicción del parto prematuro mediante estos métodos presenta aún limitaciones debidas a su subjetividad, la gran variabilidad en la medida y un diagnóstico poco preciso [24]. Es por estas razones por las que los estudios más recientes se basan en la búsqueda de metodologías alternativas para conseguir superar dichos obstáculos y una de las apuestas que mejor acogida está teniendo es la técnica de electrohisterografía (EHG).

1.5. ELECTROHISTEROGRAFÍA

La electrohisterografía (EHG) es un método de registro no invasivo de la actividad mioeléctrica uterina que empieza a ser efectivo únicamente a partir de la semana 18 de gestación, momento en el que la actividad miométrial se hace perceptible [53]. De esta forma, se puede obtener información sobre el estado electrofisiológico del útero a partir de electrodos situados sobre el abdomen materno. Dicho estado electrofisiológico se representa en la *Figura 9* en forma de señal no estacionaria en la que se reconocen, por un lado, la actividad eléctrica basal (*rest period*), además de la identificación de las “ráfagas” de potenciales de acción eléctricos (*EHG-bursts*) que se relacionan con las contracciones intrauterinas, plasmadas como la suma de las actividades eléctricas celulares. Se trata de un estimador indirecto de la presión intrauterina ya que la generación y propagación de los potenciales de acción a través del número adecuado de células, son las contracciones que precisamente provocan el aumento de la IUP asociada con cada contracción. Por esta razón, la principal ventaja de la EHG frente a la IUP es que se trata de una técnica no invasiva [6][41][53].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

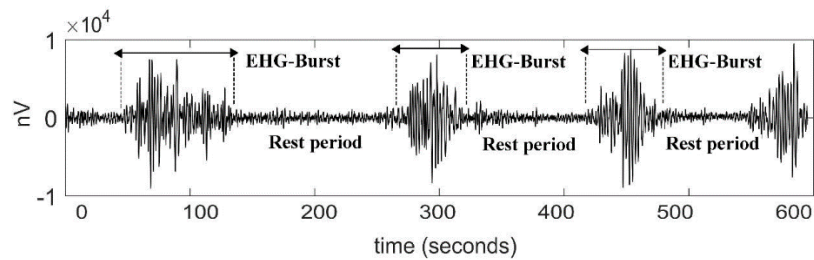


Figura 9. Señal característica de EHG registrado sobre la superficie abdominal de una mujer embarazada durante el parto. Las contracciones se asocian con las “ráfagas” de potenciales de acción eléctricos (EHG-bursts), que se producen separadas por un tramo de actividad basal (rest period) [54].

Observando los registros de la *Figura 10*, es fácilmente discernible la relación entre la actividad mioeléctrica uterina asociada a la contracción y los registros de presión intrauterina (IUP) y distensión abdominal (TOCO); las contracciones identificadas como un aumento de presión tanto interna como en superficie están asociadas a la presencia de EHG-bursts que se manifiestan como un aumento de amplitud en la señal de EHG.

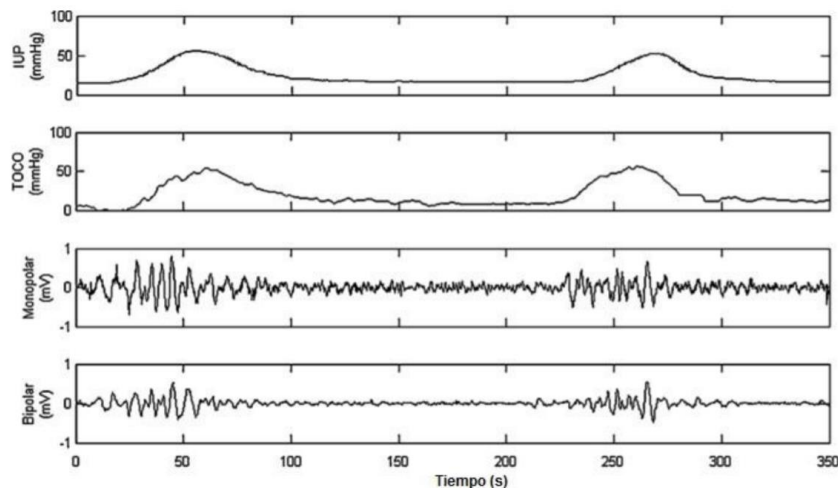


Figura 10. Comparación entre los distintos métodos de registro de la actividad mioeléctrica uterina. a) IUP, b) TOCO, c) EHG monopolar, d) EHG bipolar [11].

COMPONENTES Y CARACTERIZACIÓN DEL EHG

El electrohisterograma presenta dos componentes principales, como se muestra en la *Figura 11*: la onda lenta o Slow Wave (SW), para frecuencias en el rango de [0.03-0.1] Hz, la cual tiene la misma duración que una contracción uterina; y la onda rápida o Fast Wave (FW), que se encuentra en el rango de frecuencias [0.1-1] Hz [55] [56].

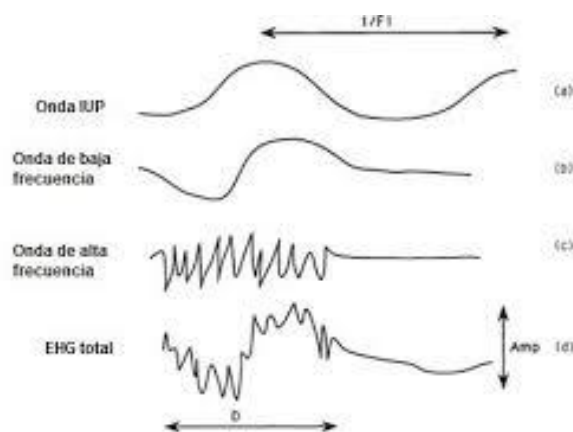


Figura 11. Comparación entre las ondas características del EHG. a) Onda IUP, b) Onda lenta o SW de baja frecuencia, c) Onda rápida o FW de alta frecuencia, d) EHG total [43].

La FW es a su vez suma de dos componentes, como se ilustra en la *Figura 12*. A pesar de que el rango de frecuencias característico de cada componente varía en función de los autores que las analizaron, los estudios más recientes sitúan a la de menor rango de frecuencias entre [0.1-0.34] Hz [11][56]. Ésta es conocida como la onda rápida baja o Fast Wave Low (FWL), la cual se vincula con el número de fibras que se contraen de forma simultánea y con la propagación de EHG entendida como la actividad eléctrica a lo largo del útero. La señal de más alta frecuencia, que alcanza rangos de frecuencia de [0.34-1] Hz, se denomina onda rápida alta o Fast Wave High (FWH) y está estrechamente relacionada con la excitabilidad de las células endometriales [11][55][56].

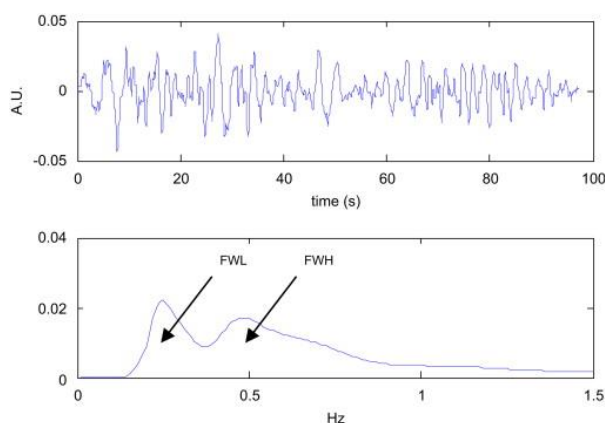


Figura 12. Registro de un proceso contráctil de la señal de EHG en el dominio temporal (1) y de la FW en el dominio frecuencial tras aplicar la TF (2), en el que quedan representadas las FWL y FWH [46].

Como bien se ha explicado, diversos eventos en el músculo uterino preceden al trabajo de parto: la excitabilidad celular aumenta debido a cambios en los mecanismos de transducción y síntesis de varias proteínas, incluyendo los canales iónicos y receptores de uterotoninas [57][58]. Al mismo tiempo, los factores que inhiben la actividad miométrial, como el sistema del óxido nítrico, se regulan disminuyendo su actividad, lo que conlleva la retirada de la relajación uterina [59]. El acoplamiento eléctrico entre las células miométriales aumenta de forma que da lugar a un sincitio eléctrico que permite la propagación de los potenciales de acción de una célula a otra [60][22]. Estos cambios son necesarios para que las contracciones efectivas culminen con el

parto del feto, y se pueden ver reflejadas en los registros en superficie de la actividad mioeléctrica.

De esta forma, en las últimas décadas multitud de estudios han tratado de obtener parámetros característicos del EHG y valorar sus cambios a medida que se acerca el parto, especialmente en el contexto de parto prematuro.

Los estudios previos sobre el análisis de parámetros obtenidos con la señal de EHG pretenden caracterizar los registros obtenidos experimentalmente de los cambios en el potencial eléctrico de las células musculares del miometrio en el desarrollo de las contracciones uterinas, lo que da lugar a una mayor excitabilidad y conectividad entre las células miométriales [61]. De esta forma, se consiguen analizar los parámetros que puedan ser indicadores de algún proceso, recabando una información altamente valiosa para realizar predicciones o ayudar a la hora de tomar ciertas decisiones respecto a las pacientes embarazadas que presentan contracciones.

Varias formas de caracterizar la señal se han aplicado en función del objetivo del estudio. De entre las más destacadas aplicaciones se encuentra la predicción del parto prematuro, el cual se ha visto relacionado con el análisis de los parámetros obtenidos de la señal electrohisterográfica [11][22][62]. Una de las formas más extendidas de detener el parto es mediante el suministro de una serie de medicamentos con efecto tocolítico y, por ello, otra de las aplicaciones que ofrece el registro de EHG es el estudio de la respuesta de la actividad mioeléctrica ante la administración de dichos fármacos [22][56]. Finalmente, la caracterización del registro puede resultar útil en la predicción del éxito del parto inducido o, si por el contrario, será necesaria una cesárea. En función de la electrofisiología uterina se podrá augurar la eficiencia en la respuesta a los fármacos inductivos [63][64][65].

Existen diversas formas de estudiar la señal empleadas en estudios anteriores: obteniendo parámetros en el dominio temporal, en el dominio espectral y a partir de parámetros de no linealidad o de complejidad [11][22][61][62]. El motivo de hacer servir técnicas de análisis de señales tradicionales (parámetros temporales y espectrales) es debido a su fácil interpretación [61].

De los parámetros temporales se estudia la amplitud de la señal entre otros, ya que a medida que las contracciones se vuelven más intensas por acercamiento al parto, la amplitud del EHG aumenta [61]. Otros estudios, se centraron en el valor eficaz (*root-mean-square*), que alcanza mayor magnitud por dicho aumento de amplitud a medida que avanza la gestación. Por otra parte, también se han analizado la duración de las contracciones, y la desviación estándar de dicha duración, así como el área debajo de la curva de la señal asociada a la contracción y la intensidad de las contracciones a partir del número de picos dentro de los EHG-bursts [61].

Por otro lado, se espera que, al contrario que para los parámetros temporales, los parámetros espectrales den mejores resultados a la hora de compararlos entre sujetos, además de ser menos sensible a la posición del sensor [61]. Concretamente, uno de los parámetros espectrales más comúnmente empleados es la frecuencia dominante, que se trata del pico de frecuencia en el espectro de potencia y que se desplaza a las altas frecuencias con el acercamiento al parto de forma que la FWH ronda los 0.5Hz [64], siendo estas frecuencias mayores en mujeres de parto inminente que en mujeres de parto lejano [66]. Estudios previos muestran que el porcentaje de tiempo en el que el útero presenta altas frecuencias aumenta del 10-20% en mujeres de parto

lejano al 80-90% en mujeres que paren en 24 horas [67]. Otros estudios se centran en la frecuencia mediana, frecuencia media y el ratio entre la banda de frecuencia alta y la baja [61].

El análisis de los parámetros no lineales tiene su razón en el hecho de que es conocido que los sistemas biológicos son procesos no lineales que cambian con el tiempo, ya que se trata de mecanismos que implican a billones de células conectadas intrincadamente a través de complejas redes de respuesta. El inicio del parto probablemente esté relacionado con la alteración del nivel de conectividad, que induce cambios en la regularidad de la señal de EHG, consiguiéndose una mayor ordenación por coordinación de la actividad uterina [61].

En cuanto a los métodos anteriormente aplicados para caracterizar la señal tras su registro, se emplean o bien la selección y análisis de las contracciones (EHG-burst) de la señal, o bien el análisis del registro completo adquirido.

La primera opción implica la segmentación manual de las regiones de interés, es decir, cada EHG-burst individual. En este caso, se supone que los parámetros de las contracciones podrían ser los indicadores de que suceda el parto inminente. Los registros presentan una serie de contracciones que serían seleccionadas de esta forma, es decir, manualmente, para extraer las medianas de los datos característicos únicamente en segmentos específicos contráctiles [8][22][64][65].

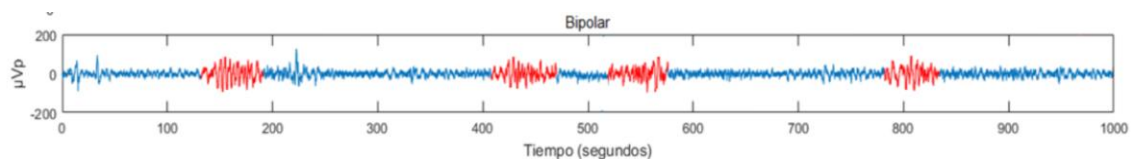


Figura 13. 1000 segundos de registro de la señal de EHG bipolar de una paciente con parto vaginal. Contracciones marcadas en rojo identificadas por los expertos [47].

Sin embargo, esta técnica es altamente costosa, en cuanto a tiempo se refiere, además de estar sujeta a errores en la medición debidos al operario, ya que es éste quien marca de forma manual el inicio y el fin de dichas contracciones. Estas selecciones, tomadas de forma más o menos subjetiva pueden comprometer la medida ya que los errores pueden llegar a ser significativos a la hora de ser analizadas. Estudios recientes se han centrado en el desarrollo de algoritmos de segmentación automática, técnicas que aún cuentan con algunas limitaciones, pero cuya mejora abre un amplio campo de estudio que puede proporcionar valiosa información, no solo en la selección automática de contracciones, sino también en la detección de artefactos [11].

La otra opción consiste en estudiar el registro completo para obtener también evidencias paramétricas de tramos que no sean contráctiles, ya que pueden aportar información de interés. Mediante la división de la señal en ventanas deslizantes de análisis temporal con solapamiento, se calcula la mediana en todas las ventanas sobre los datos que aportan información temporal y frecuencial para poder discriminar qué parámetros nos van a singularizar el registro [8][56].

El problema de emplear este método reside en que se va a caracterizar la señal en función del tipo de actividad que predomine en el registro. Esto quiere decir que, por ejemplo, para aquellos registros en los que apenas existe actividad contráctil, los indicadores se estarán obteniendo para la caracterización de la actividad no contráctil.

Es por ello por lo que la técnica basada en tramos que va a ser utilizada en este estudio persigue caracterizar de forma más precisa y discriminativa cada tipo de actividad, basal o contráctil, para determinar si el parto se va a desatar de forma inminente en pacientes que presentan APP.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

La prevención y el diagnóstico precoz del parto prematuro se estima que supone uno de los desafíos perinatales de mayor relevancia en el presente, siendo su incidencia creciente en los últimos años, entre otros factores, debido al aumento de los tratamientos de infertilidad [29]. La prematuridad tiene una prevalencia más allá del 10% de todos los partos, lo que implica a más de 15 millones de familias alrededor del mundo. Además, es la primera causa de muerte durante el primer mes de vida y la segunda causa de muerte en los niños con una edad inferior a 5 años. En total, se estima que se produce la muerte de más de un millón de niños al año [22]. De los que sobreviven, no sólo sufren complicaciones durante el parto, sino también problemas a corto y largo plazo, como ya se ha comentado anteriormente. Además es necesario mencionar los efectos económicos y sociales que puede conllevar [68]. El impacto sobre a familia depende de su compromiso psicosocial, emocional y económico. El efecto sobre los servicios de salud viene determinado por los costos financieros, ya que la mayoría de los bebés prematuros precisan hospitalización y reciben atención y tratamientos especiales en unidades de cuidados intensivos neonatales [24]. De hecho, se estima que en el año 2013 en España, la carga económica social anual bruta otorgada a los 10.476 ingresos por parto pretérmino fue de 18.925.627,32€ [69].

Según la Organización Mundial de la Salud, más de las tres cuartas partes de los bebés prematuros podrían salvarse si se les proporcionara una atención sencilla y costoeficaz [26]. El problema radica no sólo en el parto prematuro sino en la propia amenaza de parto prematuro, la cual supone la causa más frecuente de hospitalización durante la segunda mitad del embarazo. Dicha hospitalización implica extensas estancias, tratamientos de agresividad media o alta con sus consecuentes efectos secundarios, la carga económica ya mencionada y la carga psicológica de la gestante y su familia. Los estudios llevados a cabo en EE. UU. muestran que únicamente el 34% de las pacientes que acuden al servicio de urgencias con APP acaban dando a luz de forma prematura, con unos costes estimados por cada mujer de cerca de 5.000\$ [22].

En este contexto, predecir si los fármacos tocolíticos administrados a las mujeres embarazadas cuando acuden al hospital con APP van a ser efectivos para evitar que se produzca un parto inminente, es decir, que se consume en un periodo inferior a 7 días, puede ser de gran ayuda no sólo para mejorar el estado de salud de la mujer y del bebé, sino también para optimizar la gestión del parto y de los recursos hospitalarios [22].

La correcta detección y/o predicción de parto prematuro, y su inminencia en el caso de mujeres con APP podría facilitar la toma de medidas que procuren una mayor estancia del feto en el útero materno y así poder afrontar el problema de una forma más predictiva, y no tanto reactiva. Esto puede resultar crucial en dos aspectos: en primer lugar, para que los agentes estimuladores de la maduración fetal tengan tiempo suficiente para actuar y, en segundo lugar, para que los agentes inhibidores de la actividad contráctil uterina que desencadena el parto sean

suministrados de forma previa a la irreversibilidad de este proceso [22]. Con todo esto, se pretende que el bebé alcance un apropiado desarrollo fetal, así como una mejor preparación del neonato para enfrentarse al proceso del parto y al mundo exterior.

Por otro lado, ha quedado demostrado que el registro de la actividad mioeléctrica uterina, el electrohisterograma (EHG) puede proporcionar información más fiable y que va más allá de la asociada a la dinámica uterina, frente a otros métodos convencionales de uso clínico como el TOCO, catéter de IUP o la ecografía transvaginal, las cuales presentan una serie de limitaciones en cuanto a colocación de las sondas o clasificación de la tipología de las contracciones, entre otras. Por ello, en el presente trabajo fin de grado se propone análisis del desempeño de la electrohisterografía cómo técnica no invasiva para la monitorización y valoración del estado electrofisiológico del útero de mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro.

Concretamente, se propone valorar la capacidad discriminatoria entre partos inminentes (< 7 días desde el momento del registro) vs no inminentes de parámetros temporales, espectrales y estimadores de complejidad, regularidad y orden, computados sobre señales de EHG en mujeres con APP. Se comparará el desempeño de cada uno de los parámetros al ser computados en tramos completos de señal, (análisis global o promedio) frente al cómputo en potenciales tramos contráctiles del registro de EHG y en tramos basales. Para diferenciar entre la actividad contráctil y basal presente en los registros de EHG se plantearán diferentes parámetros y umbrales discriminatorios de ambas actividades. Así el estudio pretende revelar qué parámetros y con qué metodología de cómputo (global, contracción o basal) ofrecen una caracterización de la actividad mioeléctrica uterina que permita discriminar si el desenlace del embarazo se va a producir en un periodo inferior a 7 días, es decir, de forma inminente, en pacientes con amenaza de parto prematuro sujetas a los efectos de las terapias tocolíticas administradas. Todo ello permitirá el desarrollo de herramientas basadas en EHG y en parámetros obstétricos que ayuden a los obstetras en la predicción del parto prematuro, con énfasis en la inminencia del parto en mujeres con APP.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. CONSTITUCIÓN Y ESTRUCTURA DE LA BASE DE DATOS

La base de datos de registros y datos obstétricos pacientes empleada ha sido proporcionada por un grupo de investigación del departamento CI2B en colaboración con el 'Hospital Universitario y Politécnico de la Fe' de Valencia (España). Esta base de datos ya había sido empleada con anterioridad para el estudio de la amenaza de parto prematuro [22][56][64].

El estudio ha sido autorizado por el correspondiente comité de ética. Las pacientes debieron firmar un consentimiento informado para su participación mediante un formulario, en el que se estipulaban las condiciones de registro. Dichas pacientes se encontraban ingresadas en el hospital por APP, por motivo de la expresión de los signos típicos de parto, ya fuera por borramiento del cuello uterino y/o actividad uterina. En todo caso, las pacientes contaban con un periodo gestacional que abarcaba desde las 24 a las 37 SDG.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

La base de datos incluye, junto con las señales del registro electrohisterográfico, parámetros obstétricos que proporcionan información de la paciente y de características y procedimientos ginecológicos previos, como lo son el número de gestaciones previas, la paridad y, en su caso, si el nacimiento se produjo por cesárea. Asimismo, incorpora la cantidad de abortos que haya podido padecer, así como si en algún momento ha sufrido rotura de membrana prematura; además de la longitud del cérvix (mm), edad gestacional en el momento del registro, edad materna, peso del neonato (g), dosis de Atosiban suministrada (mg), tiempo desde que se produjo la administración de este fármaco tocolítico (min) y tiempo hasta el parto (días). Por otro lado, el resto de los parámetros que componen la base de datos son aquellos que caracterizan la señal de EHG y sobre los que se realiza el estudio de las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes de parto inminente y de parto no inminente, los cuales se recogen en la *Tabla 2* pero se explicarán con mayor profundidad más adelante en el apartado 3.3.3.

Tabla 2. Parámetros que componen la base de datos.

Parámetros obstétricos	Parámetros característicos EHG
N.º de gestaciones previas	Root Mean Square (RMS)
Paridad	Frecuencia Media (Fmedia)
N.º de cesáreas	Frecuencia Dominante (FD)
N.º de abortos	Ratio H/L
Rotura de membrana prematura	Deciles 2,5,8
Longitud del cérvix (mm)	Spectral Moment Ratio (SpecMR)
Edad gestacional	Teager
Edad materna	Lempel-Ziv Binario (LZ_Bin)
Peso del neonato (g)	Lempel-Ziv Multiestado (LZ_Multi)
Dosis Atosiban (mg)	Entropía muestral (SampEn)
Tiempo admin. Atosiban (min)	Entropía Difusa (FuzzyEn)
Tiempo al Parto (días)	Entropía Espectral (SpEntr)
	Dimensión Fractal de Katz (KFD)
	Dimensión Fractal de Higuchi (HFD)

Entre los parámetros obstétricos, se encuentra el tiempo al parto o Time To Delivery (TTD), que se trata del tiempo que transcurre desde que se realiza el registro hasta que se produce el nacimiento del bebé. En este caso, se trata de un parámetro empleado para discriminar las sesiones de las pacientes en la base de datos para las cuales finalmente las contracciones conducen a un parto inminente, de las que no presentan un parto inminente. Para un $TTD > 7$, es decir, aquellas mujeres para las que el parto tiene lugar de forma posterior a una semana desde que se registran las contracciones, se habla de APP tras el que no se llega a consumir el embarazo de forma inminente. En cambio, las mujeres que se recogen en la base de datos con un $TTD \leq 7$ son las que dan a luz en un periodo inferior o igual a 7 días, por lo que presentan APP y consuman el embarazo de forma inminente.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

En la base de datos, figuran registros de 117 pacientes, algunas de ellas con más de una sesión registrada. Es por ello por lo que la muestra empleada, asciende a un total de 200 sesiones. A pesar de que inicialmente se contaba con un mayor número de registros, unos pocos de ellos tuvieron que ser descartados debidos a incidencias o mala calidad del registro. Las sesiones que resultan una falsa alarma, es decir, que el parto se produce en un tiempo superior a 7 días, ascienden al 78,5%: esto son, 157 sesiones de las 200 que conforman la base de datos. El número de sesiones en los que el parto tiene lugar de forma inminente constituyen un 43, es decir, el 21,5%. A pesar de que la muestra es suficientemente elevada para ambos grupos, hay un desbalanceo evidente en el que el número de pacientes de parto inminente se queda bastante por debajo de las pacientes de parto no inminente.

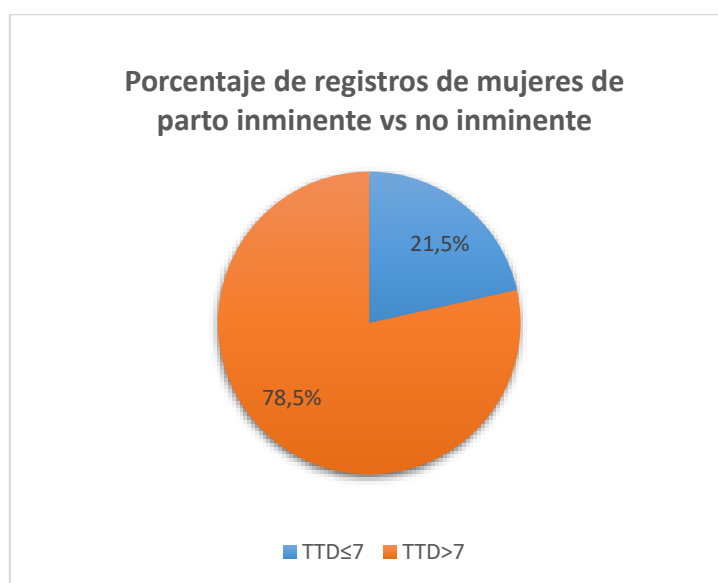


Figura 14. Comparativa entre la muestra de pacientes de parto inminente vs pacientes de parto no inminente. TTD (tiempo al parto) [Elaboración propia].

Cabe destacar que los registros de EHG de las pacientes fueron realizados en condiciones clínicas habituales en esta situación de APP, de forma que la mayoría de ellas se encontraban bajo el efecto del fármaco tocolítico Atosiban. Este tratamiento se administra a las mujeres que acuden al hospital cuando presentan los pródromos asociados a PP.

Por otro lado, es de gran relevancia tener en cuenta que la administración de este fármaco se realiza en tres etapas diferentes, como se puede apreciar en la *Figura 15*. El procedimiento consiste en el suministro por vía intravenosa de un bolo de Atosiban (6.76 mg) administrado en un minuto (fase de choque), seguido de una segunda dosis más reducida de 18 mg/h en las consecutivas 3h (fase de carga) y, por último, inyectándose 6 mg/h a lo largo de las siguientes 45 horas, durante una etapa final conocida como la de mantenimiento. Las pacientes podían encontrarse durante cualquiera de estos tres periodos durante la monitorización, hecho que pudiera afectar al estado electrofisiológico uterino y, por ende, al registro de EHG obtenido y su posterior caracterización y análisis [22].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

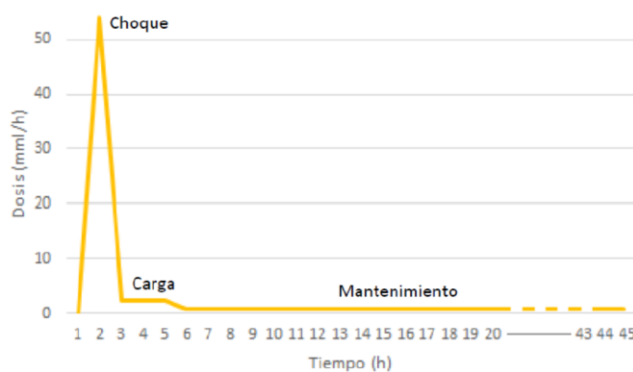


Figura 15. Gráfico de las etapas de administración del fármaco tocolítico Atosiban [22].

En cuanto a las fases desde la administración de dicho fármaco tocolítico, se han distinguido 5 diferentes en función del tiempo transcurrido, las cuales quedan resumidas en la Figura 16: (i) Fase 0 (S0), cuando aún no se ha suministrado el fármaco tocolítico; (ii) Fase 1 (S1), cuando el tiempo desde su administración se encuentra entre 0 y 24 horas; (iii) Fase 2 (S2), cuando ha transcurrido entre 24 y 48 horas; (iv) Fase 3 (S3), cuando comprende entre las 48 y 72 horas y (v) Fase 4 (S4), cuando el tiempo desde la inyección supera las 72 horas [56].

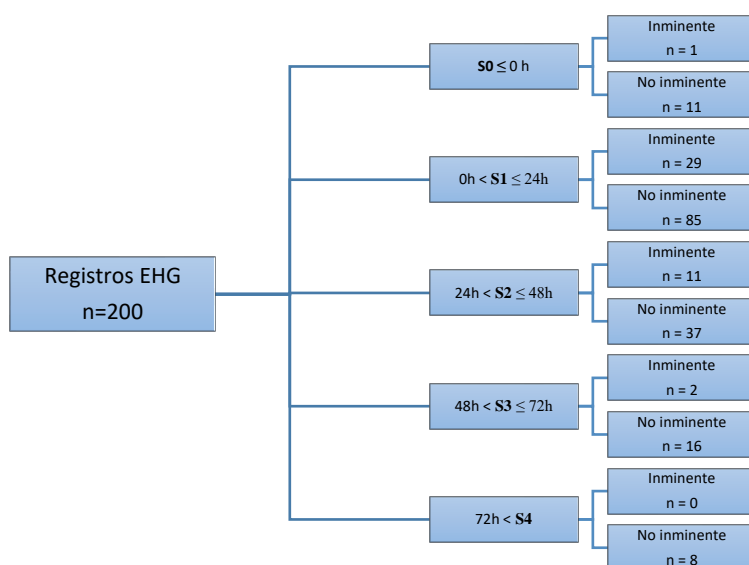


Figura 16. Clasificación de las pacientes de la base de datos en cada grupo (parto inminente vs parto no inminente) por fases de Atosiban de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco (fases) al momento del registro de EHG [Elaboración propia].

En la Figura 17 se recoge el porcentaje de pacientes que pertenecen a cada una de las fases de la terapia tocolítica en función de si el desenlace del embarazo tiene lugar con un $TTD \leq 7$ días o con un $TTD > 7$ días, con el fin de poder realizar una comparativa más intuitiva de cómo se compone la muestra objeto de estudio y de poder alcanzar una comprensión más razonable de los resultados obtenidos.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

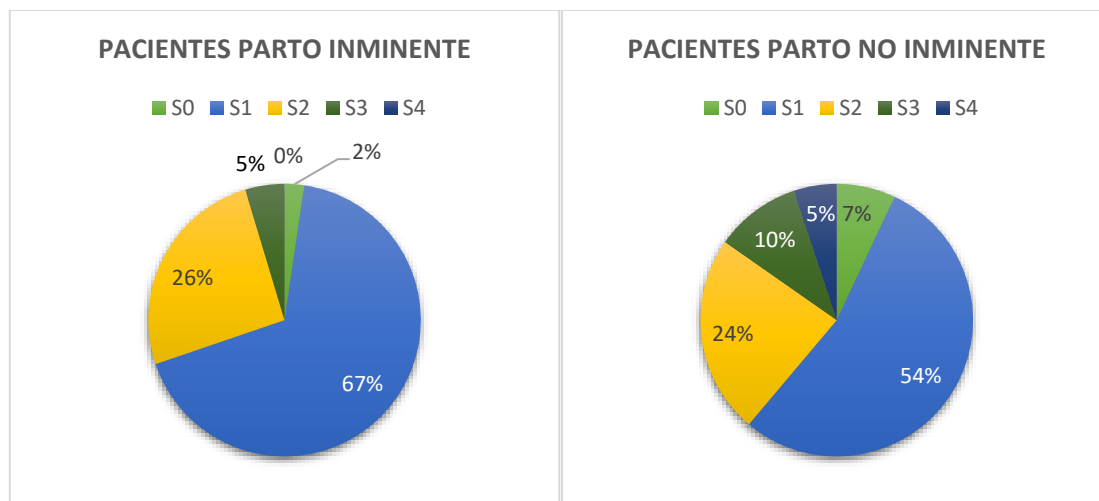


Figura 17. Porcentaje de pacientes en función de la fase de la terapia tocolítica en la que se encuentran en el momento del registro de EHG. A la izquierda, las pacientes de parto inminente y a la derecha, las pacientes de parto no inminente [Elaboración propia].

3.2. PROTOCOLO DE REGISTRO

En cuanto a la técnica de registro, el primer paso consiste en la preparación de la superficie de la piel sobre la que se van a colocar los electrodos. Para reducir el nivel de señal de interferencia que se produce por el contacto en la interfase electrodo-piel, se procede a la limpieza y exfoliación de la superficie de colocación de dichos electrodos gracias a un gel abrasivo y el empleo de alcohol isopropílico [22].

La práctica más habitual es la adquisición de un registro bipolar, a partir de la diferencia de los registros monopolares M1 y M2. Con el cómputo de la diferencia obtenida con cada electrodo monopolar, se consigue minimizar las interferencias que comprometerían de la misma forma a dichos electrodos (modo común). Los electrodos monopolares desechables de Ag/AgCl son colocados sobre el abdomen de la paciente, concretamente en la línea media uterina y separados entre ellos 8 cm, con lo que se consigue una distribución horizontal. Con esta colocación se pretende mejorar el ratio señal-interferencia de la señal, ya que en esta posición se consigue la mínima distancia en la interfaz músculo-piel-electrodo [11]. Al mismo tiempo, en las caderas izquierda y derecha, se sitúan los electrodos de referencia y de masa, como se ilustra en la *Figura 18* [22].

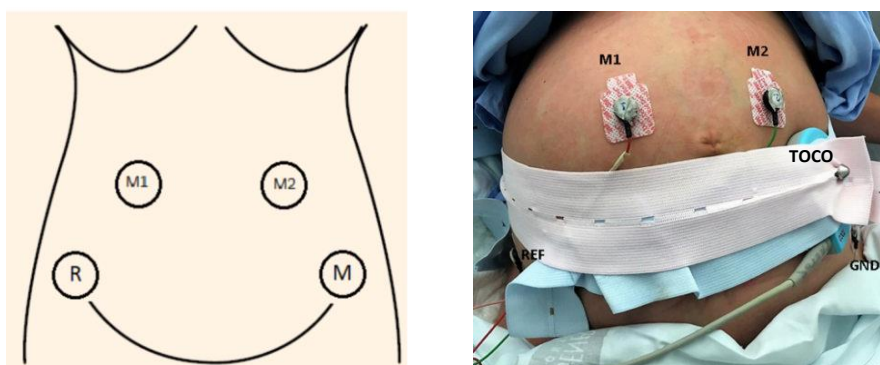


Figura 18. Posicionamiento de los electrodos bipolares, de referencia y masa, en la adquisición de la señal de EHG y tocodinamómetro [48][50].

Para el acondicionamiento y digitalización de las señales se ha empleado un módulo electrónico de elaboración propia del CI2B. Posee una ganancia de 2059 V/V y un ancho de banda que comprende de los 0.1 a los 150 Hz. La frecuencia de muestreo empleada para la digitalización en el módulo es de 500 Hz, y el convertidor analógico-digital consta de 24 bits para la codificación de la señal [65]. Los archivos guardados presentan una duración de 1 minuto.

3.3. CARACTERIZACIÓN DEL EHG

3.3.1. PREPROCESADO DEL EHG

Los datos en crudo – o *raw data* –, precisan ser procesados previamente al análisis, mediante unas etapas que quedan representadas en la *Figura 19*. La señal obtenida directamente del conversor analógico-digital en el sistema binario complemento a dos (Ca2) está codificada y, como se ha dicho, queda almacenada en los archivos de un minuto. Su frecuencia de muestreo es de 500 Hz y su rango de frecuencias se sitúa entre 0.1 y 150 Hz (*Bloque 1* de la *Figura 19*). Su decodificación se realiza gracias al programa *LabVIEW*, lo que permitirá obtenerlos en archivo de texto (.txt) [22].

Estos archivos de texto mantienen la duración de un minuto, con el mismo rango de frecuencias y frecuencia de muestreo que cuando se encontraban codificados en Ca2. Cada uno de los archivos contendrá la información de cada uno de los registros monopoles M1 y M2 (*Bloque 2* de la *Figura 19*) [22].

Finalmente, gracias al sistema de cómputo numérico *MATLAB*, se preprocesa la señal para optimizar el coste computacional y de análisis (*Bloque 3* de la *Figura 19*). Previamente, se concatenan los archivos de un minuto de duración para tener la señal completa de cada uno de los registros monopoles. A continuación, se realiza un filtrado paso-banda de fase cero de la señal mediante la aplicación bidireccional de un filtro paso-alto y paso-bajo en cascada, con la función Butterworth de quinto grado y con una frecuencia de corte inferior de 0.1 Hz y una frecuencia de corte superior de 4 Hz, respectivamente. De esta forma, ya se puede proceder al posterior diezmado suavizado (promediado) de la señal EHG cruda (M1 y M2) para reducir la frecuencia de muestreo de 500 Hz a 20 Hz [22].

Los filtros de paso-alto y paso-bajo aplicados se emplean para eliminar el efecto de posibles interferencias que se puedan producir sobre el registro de la señal de interés a analizar. En este caso, las interferencias más habituales que pueden afectar al registro electrohisterográfico son, por un lado, la actividad eléctrica del músculo abdominal, así como el electrocardiograma, interferencias debidas al efecto de la respiración, interferencias de contacto y otros artefactos relacionados con el movimiento fetal o materno [11].

La primera de las interferencias mencionadas, la debida al músculo abdominal concentra su energía en el rango de los [10-250]Hz, por lo que queda atenuada por el filtro de paso-bajo. Por otro lado, la señal de ECG queda parcialmente superpuesta sobre la de EHG en sus componentes

por debajo de 4 Hz, algunos autores limitan el estudio del EHG a frecuencias por debajo de 1Hz para reducir más esta posible influencia. Se desaconseja eliminarla, a pesar de que se pueden emplear los filtros convencionales, debido a la pérdida de información de la señal de EHG que se produciría. Los eventos respiratorios producirán fluctuaciones lentas en el registro de EHG, conocidas como “línea base”, que se encuentran típicamente en frecuencias por debajo de los 0.33 Hz. En gran medida se cancela gracias al empleo de un registro diferencial. Sin embargo, su rechazo puede no ser completo, en cuyo caso, los segmentos que presentan una fuerte interferencia de este tipo, fueron identificados visualmente y eliminados del estudio. Finalmente, el resto de las interferencias debidas al movimiento se distribuyen impredecible e irregularmente a lo largo de todo el espectro de EHG [11].

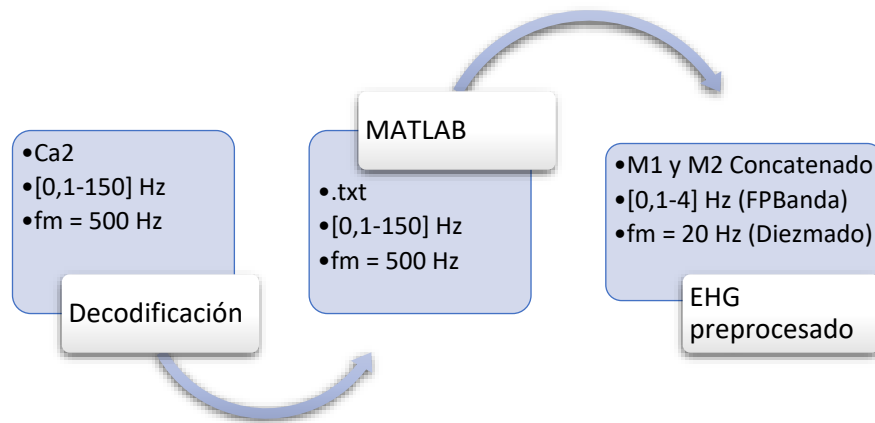


Figura 19. Esquema de las fases del preprocesado de la señal electrohisterográfica [Elaboración propia].

Las interferencias anteriormente mencionadas, se evidencian más en registros monopares que en bipolares [11]. Es por ello por lo que se emplea la señal bipolar (*Bip*), calculada como la diferencia entre las señales monopares M1 y M2 preprocesadas (1), tras lo cual se elimina el posible nivel de continua remanente (2)

$$Bip(k) = M1(k) - M2(k) \quad \forall k = 1 \dots k \quad (1)$$

$$Bip(k) = Bip(k) - \frac{1}{k} \sum Bip(k) \quad (2)$$

donde *k* corresponde a el número de muestras que se registran.

De esta forma, se ha amplificado la señal, filtrado, digitalizado y obtenido el registro bipolar. A continuación, se aborda la segmentación y caracterización del registro de EHG.

3.3.2. SEGMENTACIÓN DE LOS REGISTROS DE EHG PREPROCESADOS

El objetivo es conseguir valorar los parámetros característicos de la señal de EHG que ofrecen una discriminación robusta – a la influencia de la fase de Atosiban- entre los siguientes dos casos específicos de mujeres con APP: para aquellos registros en los que el embarazo se resolviera en un tiempo inferior a 7 días, y por lo tanto el parto puede considerarse inminente; y para aquellos registros en los que la paciente diera a luz más allá de una semana después de producirse la sesión de registro. Como bien se ha explicado anteriormente, estudios previos empleaban bien

el registro o tramos completos de la señal, o bien la señal segmentada manualmente – mediante el procedimiento EHG-Burst o análisis por contracción. La principal semejanza en ambos tipos de análisis se basa en que el primero contendrá también información de los tramos basales (EHG-Burst + basal). En dichos trabajos se realiza una inspección visual de los registros en un proceso doble ciego por expertos para la eliminación de artefactos presentes en las señales, es decir, se segmentan los tramos analizables de la señal. Tras ello, en el estudio por tramos completos, se fracciona el registro en ventanas temporales de 2 minutos con desplazamientos de la ventana de análisis de 1 minuto como se indica en la *Figura 20*, es decir, tomando un solapamiento del 50%. Por un lado, la duración de la ventana deslizante se escogió porque es el tiempo que mostraba un mejor compromiso entre la información obtenida de la señal y el coste computacional. Por otro lado, el solapamiento se tomó para mejorar la resolución temporal, pero manteniendo la resolución espectral. Destacar que en dichos estudios previos se tomó como valor representativo de la sesión de registro para cada parámetro la mediana de sus valores en todas las ventanas analizadas.

En el presente trabajo fin de grado se pretende valorar un análisis alternativo a la obtención del ‘promediado’ de los parámetros obtenidos en todas las ventanas temporales para evitar la caracterización de la señal únicamente en base al tipo de actividad predominante en el registro. En su lugar, se van a discriminar del conjunto de las ventanas obtenidas en dos grupos distintos de actividad mioeléctrica: basal y contracción. En vez de seleccionarlas manualmente, que supondría los inconvenientes citados al final de la sección 1.5, se van a distinguir en base a unos percentiles respecto de un parámetro discriminatorio. A continuación, será sobre estas ventanas sobre las que se realice la parametrización y caracterización de la señal.

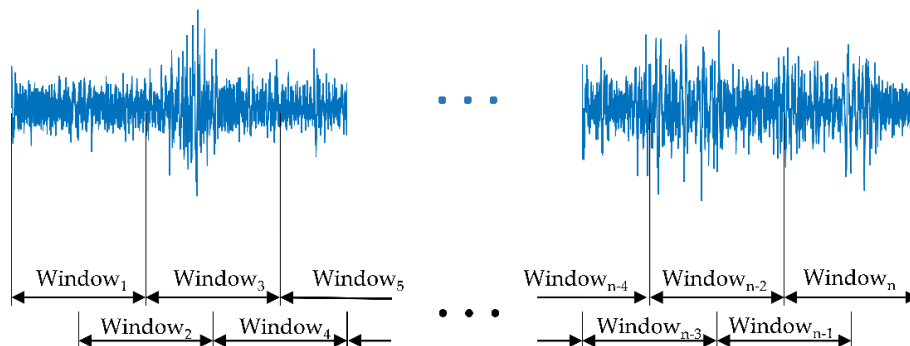


Figura 20. Esquema del eventanado de la señal para su caracterización. [Elaboración propia]

Esto es posible gracias a los cambios y diferencias en las características de la señal que presentan los tramos contráctiles de los basales en el momento en el que se producen las contracciones, como se ha indicado en el apartado 1.5. A pesar de que la actividad mioeléctrica es leve durante la primera parte del periodo gestacional, en los últimos meses del embarazo, dicha actividad se coordina y se agudiza, logrando un máximo en el momento del parto. En ese momento, la señal experimenta un aumento de la amplitud y la frecuencia [11]. En cuanto a los parámetros de complejidad, también presentarán diferencias en función de la lejanía al parto y del tramo a analizar. Se trata de parámetros que miden el desorden, por lo que, para pacientes cercanas al parto, adquirirán un mayor grado de ordenación en la señal. Además, en las zonas contráctiles en las que la actividad del músculo uterino se sincroniza, el orden de magnitud del desorden será menor y, de esta forma, los parámetros de complejidad obtendrán valores menores [61].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

En cuanto a los parámetros discriminatorios de los tramos de registro correspondientes a actividad basal y contracción, se ha optado por la comparación de los resultados obtenidos con dos de ellos: el valor eficaz o *Root Mean Square* (RMS) y el operador de energía Teager. Sobre estos parámetros se ensayarán diferentes percentiles para discriminar las ventanas de análisis como tramos de contracción o basales [70].

El valor eficaz (RMS) se define como el valor cuadrático medio, que es un estimador de la magnitud de una variable cambiante en el tiempo. En los segmentos de actividad basal el valor eficaz será de magnitud más reducida, mientras que, en los contráctiles, dicho valor eficaz alcanzará órdenes de magnitud superiores. Por otro lado, el operador de energía Teager se emplea para calcular la energía instantánea de la señal [70]. Este operador no sólo tiene en cuenta cambios en la amplitud, sino también en el dominio de la frecuencia, como se detallará más adelante. Su magnitud tendrá una tendencia similar a la obtenida con el parámetro discriminatorio RMS, es decir, será menor para los segmentos basales y mayor para los contráctiles, como queda bien definido en la *Figura 21*. Esto se debe a que se espera que la aparición de EHG-Burst suponga un aumento tanto de la amplitud como la frecuencia de la señal, variables de las que el parámetro Teager depende de una forma directamente proporcional [70].

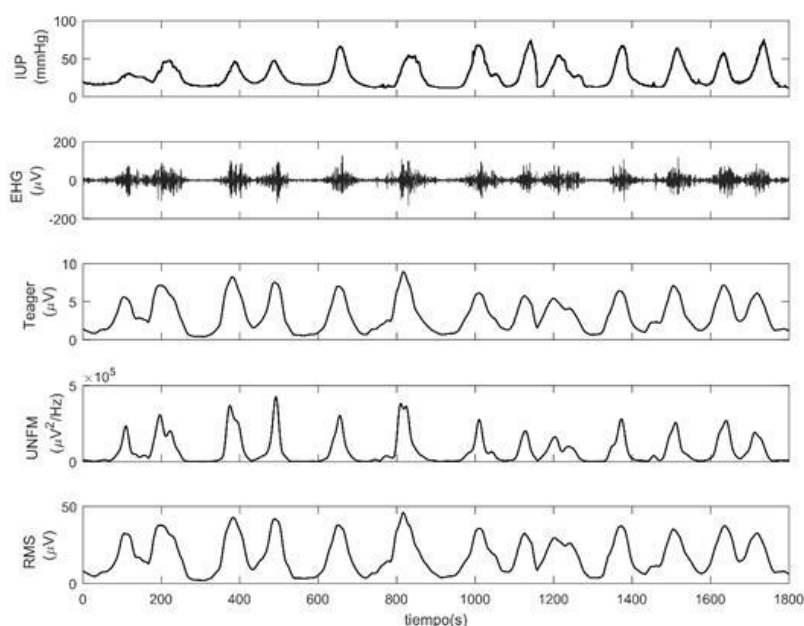


Figura 21. Comparativa de 30 minutos de registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y parámetros derivados del EHG (Teager, UNFM, y RMS) utilizando el ancho de banda entre 0.2 y 1 Hz y una longitud de ventana de 30 s [12].

De esta forma, se considerará una ventana de contracción aquella que tome un fragmento de señal que supere un determinado percentil del parámetro discriminatorio, ya que, como se ha dicho anteriormente, la amplitud y frecuencia son superiores en las contracciones. Con el mismo procedimiento, una ventana basal será aquella cuyo tramo de señal seleccionado cumpla unos valores de RMS o Teager inferiores a un percentil dado. Destacar que se ha preferido el uso de percentiles de los valores del parámetro a lo largo de la sesión en lugar de umbrales de valor único para todos los sujetos (p.e. 20 μV RMS), dada la elevada variabilidad entre sujetos que puede tener la amplitud de la señal debido a factores como el índice de masa corporal, perímetro abdominal, etc [61].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

En concreto para este análisis, tanto en las ventanas de contracción como en las de basal se ha empleado la comparativa con dos rangos diferentes de percentiles del parámetro discriminatorio, unos más restrictivos y otros más permisivos. Estos rangos se escogen a partir del cálculo de la pendiente de la mediana para cada uno de los parámetros por percentiles, como se puede observar en la *Figura 22* para el caso de el parámetro RMS y en la *Figura 23* para el caso del parámetro Teager. La pendiente se obtiene a partir de un ajuste de regresión lineal por 10 percentiles con ventanas deslizantes de saltos de un percentil.

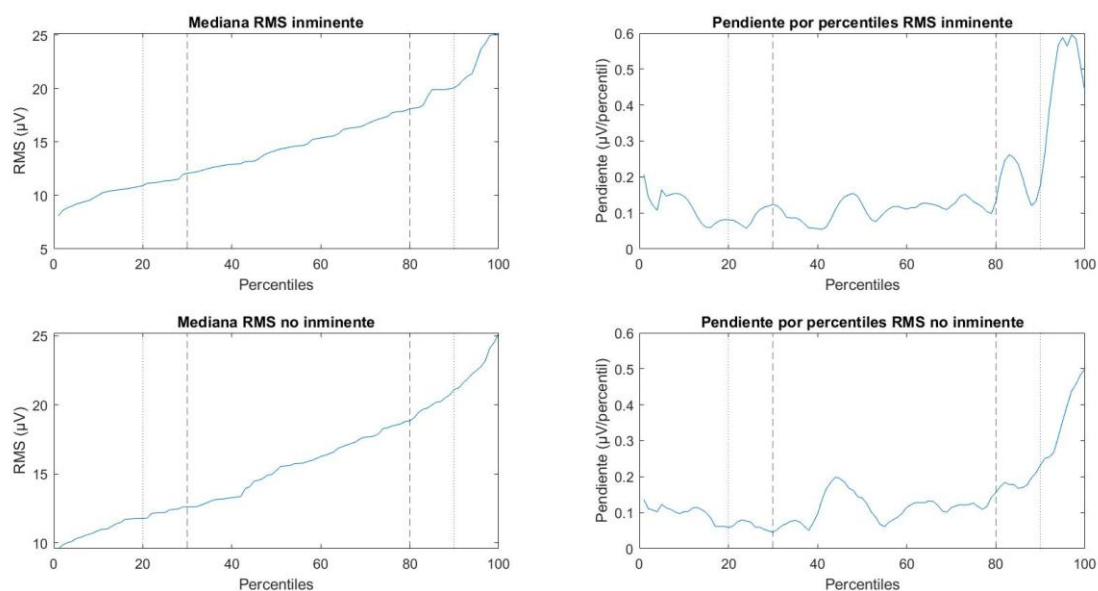


Figura 22. Medianas del parámetro discriminatorio RMS por percentiles para las pacientes de parto inminente (superior izquierda) y las pacientes de parto no inminente (inferior izquierda). Pendiente de la mediana del parámetro RMS por percentiles obtenida mediante un ajuste de regresión lineal por percentil para pacientes de parto inminente (superior derecha) y pacientes de parto no inminente (inferior izquierda). Las líneas verticales trazadas marcan el percentil que limita las ventanas basales (p20-p30) y las ventanas de contracción (p80-p90) [Elaboración propia].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

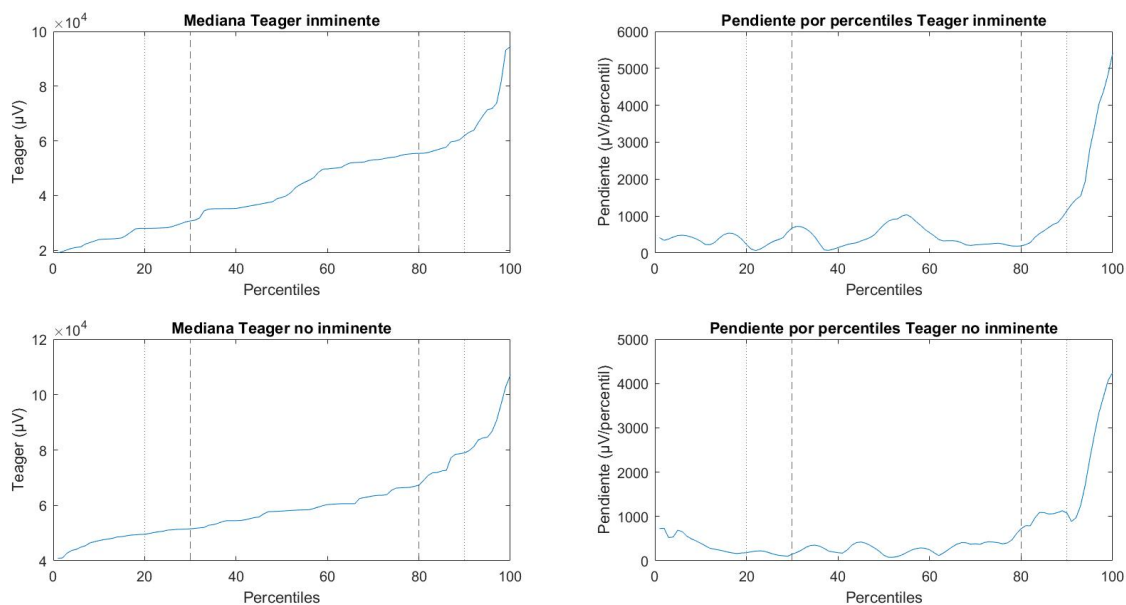


Figura 23. Medianas del parámetro discriminatorio Teager por percentiles para las pacientes de parto inminente (superior izquierda) y las pacientes de parto no inminente (inferior izquierda). Pendiente de la mediana del parámetro Teager por percentiles obtenida mediante un ajuste de regresión lineal por percentil para pacientes de parto inminente (superior derecha) y pacientes de parto no inminente (inferior izquierda). Las líneas verticales trazadas marcan el percentil que limita las ventanas basales (p20-p30) y las ventanas de contracción (p80-p90) [Elaboración propia].

A partir de las figuras en las que se representan las medianas para cada percentil de los parámetros discriminatorios RMS y Teager y sus correspondientes pendientes, se han seleccionado los percentiles 80 y 90 como candidatos a limitar de forma efectiva las ventanas en las que se produce contracción. Tanto para Teager como para RMS, para las pacientes de parto inminente y no inminente, se observa entre los percentiles 80 y 90 una primera crecida de la pendiente, siendo totalmente perceptible a partir del percentil 90. Estos dos cambios de pendiente se evidencian de forma muy clara sobre todo en las pendientes del parámetro RMS para pacientes de parto inminente y para el parámetro Teager en pacientes de parto no inminente.

Por otro lado, para la definición de las ventanas basales, se toman los percentiles en el rango [5,20-30] de los valores de los parámetros discriminatorios de forma que se elige un percentil suficientemente bajo para asegurar que se está definiendo de forma correcta una ventana de un tramo basal.

Finalmente, las ventanas de análisis se agruparán tal y como se muestra en la *Figura 24*, en:

- Contracción: ventanas de señal de 2 minutos cuyos valores de los parámetros discriminatorios Teager y RMS se encuentren entre los percentiles p90-p100 para el caso más restrictivo y p80-p100 para el caso más permisivo.
- Basal: ventanas de señal de 2 minutos cuyos valores de los parámetros discriminatorios Teager y RMS se encuentren entre los percentiles p5-p20 para el caso más restrictivo y p5-p30 para el caso más permisivo.
- Global: Se toman todas las ventanas de señal de 2 minutos.

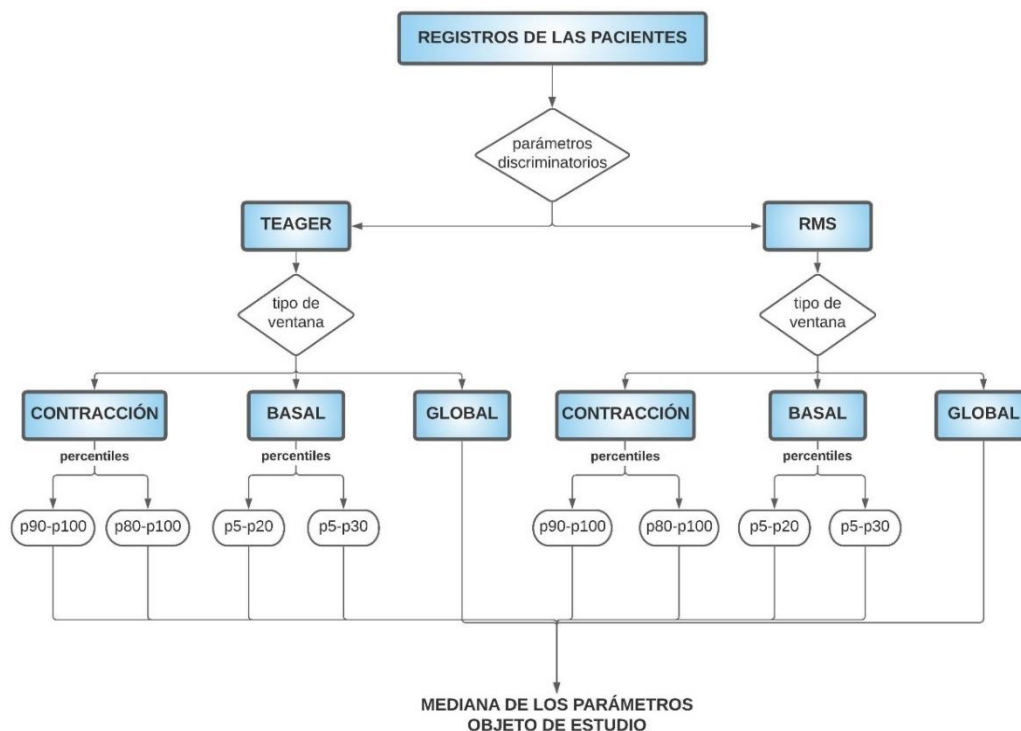


Figura 24. Clasificación de las ventanas temporales en contracción, basal y global en función de los percentiles de los parámetros discriminatorios empleados [Elaboración propia].

Finalmente, para tener un único valor representativo de parámetro de EHG (enumerados en siguiente apartado) por cada registro se calculará el valor de la mediana para los siguientes tres tipos de ventanas:

- Mediana de los parámetros de las ventanas de contracción
- Mediana de los parámetros de las ventanas de basal
- Mediana de los parámetros de las ventanas globales

El motivo de realizar el estudio también sobre todas las ventanas ('ventanas globales') radica en la obtención de una evaluación general para poder contrastar el método propuesto con las técnicas de segmentación previamente empleadas en la literatura estudiada.

Los resultados se obtienen mediante el diseño de un programa desarrollado en lenguaje de programación *MATLAB* y se almacenan dos archivos *EXCEL*. Uno de ellos contiene todas las medianas - para ventanas de contracción, basal y global - de los parámetros de las pacientes cuyo embarazo concluye en un parto inminente ante la presencia de las contracciones que se registran, y otro en el que el parto se resuelve en un tiempo posterior a 7 días, es decir, cuando el parto no es inminente.

3.3.3. PARÁMETROS COMPUTADOS SOBRE LAS VENTANAS DESLIZANTES

A la hora de computar los parámetros, el estudio se ha entrado en el rango de frecuencias de 0.2 a 1 Hz, ya que es el ancho de banda típico en el que se define la señal de EHG.

a. PARÁMETROS TEMPORALES

Los parámetros temporales son aquellos que se expresan en el dominio temporal.

- RMS: valor cuadrático medio, valor eficaz o *Root Mean Square*. Es un estimador de la magnitud de una variable cambiante en el tiempo.

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{m=1}^M x^2(m)} \quad (3)$$

Donde M representa el tamaño de muestras de la ventana, y x(m) es la señal de EHG en la ventana de análisis.

b. PARÁMETROS ESPECTRALES

Los parámetros espectrales son aquellos que se computan en el dominio espectral. Estos parámetros se calculan, en condiciones normales, en un ancho de banda que se sitúa entre los [0.2 - 1] Hz, rango de frecuencias en el que se concentra la información de interés del EHG. De esta forma, evitamos interferencias de otras señales tanto biológicas, las cuales presentan valores más altos de frecuencia, como el EMG o ECG, así como interferencias de red, de frecuencias alrededor de los 50 Hz, como se ha explicado previamente.

La Densidad Espectral de Potencia o Power Spectral Density (PSD) permite conocer la distribución de la potencia de una señal a lo largo de un intervalo de frecuencias. Se trata de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación (4) [71].

$$P(f_i) = \sum_{m=0}^M r_{xx}(m) e^{-j2\pi f_i T} \quad (4)$$

Donde r_{xx} , la función de autocorrelación, se define como

$$r_{xx}(m) = \sum_{m=1}^M x(m)x(m+n) \quad (5)$$

- Frecuencia media, F_{media} (Hz). Se puede entender como un estimador del centroide de la PSD.

$$F_{media} = \frac{\sum_{f_{min}}^{f_{max}} P(f_i) \cdot f_i}{\sum_{f_{min}}^{f_{max}} P(f_i)} \quad (6)$$

Donde P(f_i) es la densidad espectral de potencia en cada una de las ventanas, f_i corresponde al vector de frecuencia asociado a P(f_i), y f_{max} y f_{min} son las frecuencias límite superior (1 Hz) e inferior (0.2 Hz) respectivamente

- Frecuencia mediana, Dec5 o MF (Hz). Se trata del valor de frecuencia que divide por la mitad la distribución de potencia P de forma que la mitad de la potencia queda por encima de dicho umbral y, la otra mitad, por debajo.

$$MF = \sum_{f_i=f_{min}}^{f_i=MF} P(f_i) = \sum_{f_i=MF}^{f_i=f_{max}} P(f_i) = \frac{1}{2} \sum_{f_i=f_{min}}^{f_i=f_{max}} P(f_i) \quad (7)$$

- Frecuencia dominante. Se define como el valor de la frecuencia asociada al pico energético máximo de la PSD en el rango de frecuencias considerado, en este caso de [0.2 - 1] Hz.

$$DF = \arg \left(\max_{f_{min} < f_i < f_{max}} P(f_i) \right) \quad (8)$$

- Ratio H/L. Determina el ratio de la energía en el rango de la alta frecuencia (0.34-1 Hz) respecto a la energía de la baja frecuencia (0.2-0.34 Hz). Con ello se puede hacer una estimación del desplazamiento de la PSD hacia las altas frecuencias, lo cual es indicador de la cercanía al parto.

$$\frac{H}{L} = \frac{\sum_{0.34Hz}^{1Hz} P(f_i)}{\sum_{0.2Hz}^{0.34Hz} P(f_i)} \quad (9)$$

- Deciles (Dec). Se trata de las frecuencias [Dec1, ..., Dec10] que dividen el espectro de potencia de una ventana determinada en 10 tramos de señal de un 10% de la potencia total cada una. La mediana de la ventana de análisis viene dada por la frecuencia Dec5 [8]. En concreto, se estudian las frecuencias Dec2, Dec5, Dec8.
- Teager. Se trata de un operador que permite el cálculo de la energía instantánea de una señal armónica [70]. Este operador, en el dominio temporal se define como

$$\phi(t) = \left(\frac{\partial x(t)}{\partial t} \right)^2 - x(t) \frac{\partial^2 x(t)}{\partial t^2} \quad (10)$$

En el dominio de tiempo discreto, la energía instantánea queda definida por la expresión:

$$\phi[n] = x[n]^2 - x[n+1]x[n-1] \quad (11)$$

donde $x[n]$ es la muestra de la señal en el instante n .

Finalmente, TE se obtiene aplicando la energía Teager promedio sobre una ventana móvil de M muestras y, a continuación, se toma la raíz cuadrada de su valor absoluto de la forma:

$$TE(n) = \left| \frac{1}{M} \sum_{m=-M/2}^{+M/2} \Phi[x[m+n]] \right|^{1/2} \quad (12)$$

donde M es el número de muestras de la ventana móvil de 2 minutos.

Teager se trata de un parámetro directamente proporcional a la frecuencia y amplitud de la señal. Este parámetro ha ido empleado para la estimación de la presión intrauterina y predicción de parto prematuro tras aplicar métodos de descomposición de modo empírico y descomposición de paquetes wavelets a la señal completa [12].

- Ratio del momento espectral o Spectral Moment Ratio (SpecMR). Es el parámetro que estima la fatiga muscular en señales de EHG mediante la evaluación en el desplazamiento del contenido espectral. Este espectro de frecuencia presenta valores inferiores a medida que la fatiga muscular aumenta debido a su desplazamiento hacia frecuencias más bajas [62].

$$SMR = \ln \frac{M_{-1}}{M_5} \quad (13)$$

Donde M_{-1} y M_5 son los órdenes de los momentos espectrales -1 y 5 respectivamente [62]:

$$M_k = \int_{f_{min}}^{f_{max}} f^k * P(f_i) * df \quad (14)$$

Donde f_{min} y f_{max} corresponden a 0.2 y 1Hz respectivamente, f representa el vector de frecuencias, y P(f_i) es el espectro de frecuencia asociado con cada una de las frecuencias del vector f.

c. PARÁMETROS DE COMPLEJIDAD Y REGULARIDAD

Los parámetros de complejidad y regularidad miden el grado de desorden o complejidad de la señal y la aparición de patrones espaciotemporales de actividad en una secuencia. En cierta forma se podría decir que es un indicador de la similitud que podría tener la señal objeto de análisis a una secuencia aleatoria. Se caracterizan por ser estimadores no lineales, los cuales pueden llegar a caracterizar mejor dicha señal. Esto es debido a que sus características estadísticas son no estacionarias e irregulares [72].

- Lempel-Ziv (LZ_Bin y LZ_Multi). Evalúa la aleatoriedad de una señal finita, como lo es el EHG, realizando un recuento de la cantidad de patrones distintos dentro de una secuencia finita determinada. Lempel-Ziv Binario se halla discretizando la señal en dos

niveles distintos y, por otro lado, el Lempel-Ziv Multiestado se ha determinado a partir de la discretización en 5 niveles [8][65].

- Entropía muestral o Sample Entropy (SampEn). Da una idea de la ordenación que presenta la señal en un tiempo finito, como lo es el EHG, lo que quiere decir, la manifestación de patrones en dicha señal [8][22]. Previo al cálculo de esta entropía y las que se indican a continuación se realiza la normalización de la señal para evitar que ésta se vea afectada por la amplitud de la misma.

$$SampEn(m, r, N) = -\ln\left(\frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}\right) \quad (15)$$

Donde $U^m(r)$ es la probabilidad de ocurrencia de un vector patrón de tamaño m en la serie temporal de longitud N y con una tolerancia de búsqueda r . En el presente estudio, se han tomado valores de tamaño $m = 2$ y tolerancia $r=0.15$.

- Entropía difusa o Fuzzy Entropy (FuzzyEn). Es un indicador de la cantidad de información difusa que se adquiere de un conjunto difuso [73]. Se trata de otro estimador de la complejidad que es útil para la medición de la regularidad a partir de la evaluación de cambios cualitativos en los patrones de las series temporales en señales de EMG de superficie [12]. Se puede calcular como:

$$H(f_i, C) = -\sum_i^c P(f_i, c_i) \log P(f_i, c_i) \quad (16)$$

Donde $P(f_i, c_i)$ es la probabilidad de contribución de una muestra predefinida a la clase i .

- Entropía espectral o Spectral Entropy (SpEntr). Mide la irregularidad de la señal en el dominio de la frecuencia de forma que permite conocer cómo de incierto es un evento en la frecuencia f_i evaluada [74].

$$H = -\sum_{i=1}^M P(f_i) \log\left(\frac{1}{P(f_i)}\right) \quad (17)$$

Donde $P(f_i)$ es la densidad espectral de potencia en cada una de las ventanas y M representa el tamaño de muestras de la ventana.

- Dimensión Fractal de Katz (KFD). Permite interpretar el comportamiento caótico en las series de tiempo irregulares representadas en forma de señales de onda, y discriminar los patrones en función de la similitud. Se interpreta como la relación de la longitud total de la curva de la señal de EHG en comparación con la línea recta correspondiente a la distancia Euclidiana máxima desde el primero de los N puntos en los que se divide la señal [75].

$$KFD = \frac{\log_{10}\left(\frac{L}{a}\right)}{\log_{10}\left(\frac{d}{a}\right)} = \frac{\log_{10}(N)}{\log_{10}\left(\frac{d}{a}\right) + \log_{10}(N)} \quad (18)$$

Donde L es la longitud de la curva, d es la extensión de la curva, $a = \frac{L}{N}$ es la distancia promedio entre puntos sucesivos de forma que d y L quedan normalizadas. N es el número de pasos en la curva.

- Dimensión Fractal de Higuchi (HFD). Tiene el mismo objetivo que la Dimensión Fractal de Katz de captar el comportamiento caótico en las series temporales para poder discriminar patrones en función de la similitud, pero, en este caso, la serie a analizar es estacionaria (S). El algoritmo consiste en formar nuevas formas de onda, subsecuencias de S, por muestras de la selección iterativa que difieren en su punto de origen m y su factor de retardo o intervalo de tiempo discreto entre puntos k.

$$S_k^m = \{s_m, s_{(m+k)}, s_{(m+2k)}, \dots, s_{(m+[a]k)}\} \quad (19)$$

Donde $a = \frac{N-m}{k}$, $m = 1, 2, \dots, k$ $k = 1, \dots, k_{max}$, m. Para cada serie se halla su longitud promedio, L_k^m , y se calcula la longitud media de la curva para cada k, $\langle L_k \rangle$ como el valor medio de las longitudes promedio de las k subsecuencias. Si $\langle L_k \rangle \propto k^{-FD}$, entonces la curva será un fractal de dimensión FD y se puede calcular por aproximación lineal de mínimos cuadrados a partir de la recta resultante de la gráfica $\log_{10}(\langle L_k \rangle)$ vs $\log_{10}(k)$ [75].

En definitiva, el presente estudio se va a centrar en el análisis de los parámetros que quedan recogidos en la *Tabla 3* para la caracterización del registro de EHG en segmentos - basales, - contráctiles y - globales, y su capacidad para discriminar el parto inminente en pacientes con APP en distintas fases de tratamiento tocolítico.

Tabla 3. Parámetros característicos de la señal de EHG estudiados para el ancho de banda que queda representado en el rango de frecuencia [0.2-1] Hz, que equivale al rango completo de frecuencias típico de la señal de EHG.

Parámetros temporales	Parámetros espectrales	Parámetros de complejidad
Valor cuadrático medio (RMS)	Frecuencia media (Fmedia)	Lempel-Ziv (LZ_Bin y LZ_Multi)
	Frecuencia dominante (FD)	Entropía muestral (SampEn)
	Ratio H/L (Ratio)	Entropía difusa (FuzzyEn)
	Deciles (Dec2, Dec5, Dec8)	Entropía espectral (SpEntr)
	Spectral Moment Ratio (SpecMR)	Dimensión Fractal de Katz (KFD)
		Dimensión Fractal de Higuchi (HFD)

Adicionalmente al cómputo de cada uno de los parámetros anteriores en las distintas ventanas de análisis agrupadas en -basal, - contracción y -global, se desea valorar la información aportada

por los cambios en el parámetro entre los tramos contráctiles y de reposo en cada registro y su capacidad de discriminar el parto inminente. Para ello se computó el siguiente ratio:

$$\text{Ratio } C/B(P_i) = \frac{P_i(\text{Contracción})}{P_i(\text{Basal})} \quad (20)$$

Siendo P_i el parámetro de EHG considerado (RMS, FD...), $P_i(\text{Contracción})$ y $P_i(\text{Basal})$ el valor mediano de dicho parámetro en las ventanas catalogadas como contráctiles y basales, respectivamente, para el registro de cada paciente. Dichas ventanas han sido clasificadas mediante el parámetro discriminatorio Teager con un rango de percentiles para los tramos contráctiles p80-p100 y para los tramos basales de p5-p30.

3.3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS PARA DISCERNIR ENTRE PARTO INMINENTE Y NO INMINENTE

El análisis estadístico hace referencia al conjunto de herramientas de tratamiento de los datos adquiridos para la extracción de información de interés. En este caso, el objetivo es estudiar qué parámetros presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos (parto inminente, $TTD \leq 7$ días, y no inminente, $TTD > 7$ días).

Para determinar la conveniencia de emplear los parámetros de EHG basados en las ventanas contráctiles y basales para la predicción del parto inminente, se emplean métodos estadísticos. Si la distribución de los datos fuera normal, se aplicaría una prueba t de Student o Two Sample t-test, una prueba paramétrica cuya hipótesis nula postula que el grupo de parto inminente y no inminente provienen de muestras aleatorias independientes de distribuciones normales con medias iguales y varianzas iguales pero desconocidas [22]. Sin embargo, el presente estudio se centra en el análisis de la mediana de los parámetros de cada grupo, por lo que se asume que la distribución de los parámetros de las poblaciones no es normal. Para comprobar la homogeneidad de la distribución, se emplearía un test basado en la estadística de Kolmogorov-Smirnov, que se evalúa a partir de la mayor discrepancia de las funciones de distribución empírica de las muestras a comparar [76]. Esta es la razón por la que en vez de una prueba t de Student se va a emplear el test de la suma de los rangos de Wilcoxon (*Wilcoxon rank-sum test*). Esta prueba estadística se trata de un procedimiento no paramétrico para el análisis de datos cuando su distribución no satisface las condiciones necesarias para otras pruebas paramétricas, por ejemplo, cuando no se puede corroborar que sigan una distribución normal, como es el caso [77].

El test de Wilcoxon consiste en sumar los rangos de las observaciones de las muestras. De esta forma, la hipótesis nula es que las medianas calculadas para los parámetros de los distintos grupos ($TTD \leq 7$ días y $TTD > 7$ días) siguen la misma distribución, por lo que no habría evidencias para afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos, es decir,

$$H_0: \text{mediana}(\text{parámetros}(A)) = \text{mediana}(\text{parámetros}(B)) \quad (21)$$

Donde A y B son las poblaciones estudiadas, en nuestro caso, las mujeres que presentan parto inminente (A) frente a las que no (B) [78].

Para determinar si la diferencia en la mediana de los parámetros entre las poblaciones es estadísticamente significativa, se va a tomar un nivel de significancia, con el que se comparará el p-valor obtenido a partir de la prueba. Como nivel de significancia se va a tomar el 0.05, lo que indica un riesgo del 5% de concluir que existe una diferencia cuando realmente no ocurre de esta manera, es decir, de que se cometa un falso positivo (FP). De esta forma, rechazaremos la hipótesis nula que habíamos planteado de que los parámetros no son estadísticamente significativos entre los grupos de parto inminente y parto no inminente, cuando el p-valor sea menor o igual que el nivel de significancia, es decir, 0.05. En este caso, se cumpliría que hay suficiente evidencia para afirmar que la diferencia entre la mediana de la población y la mediana hipotética es estadísticamente significativa [77].

El citado test estadístico se aplicó para todos los parámetros en tramos de –contracción, -basal y –global, así como para los ratios entre contracción y basal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. COMPARATIVA DE LOS PARÁMETROS DE EHG EN CONTRACCIÓN, BASAL Y REGISTRO COMPLETO EN MUJERES QUE DAN A LUZ EN MENOS Y MÁS DE 7 DÍAS

El objetivo del presente apartado es la comparación, a partir de los gráficos de cajas y bigotes, de las diferentes características o parámetros de las distintas ventanas de EHG (contracción, basales y globales) computadas con los dos criterios contemplados en el estudio: Teager (izquierda) y RMS (derecha), para discriminar entre los dos grupos de pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul). Como bien es sabido, los gráficos de cajas y bigotes se emplean para la visualización de la dispersión y de la simetría de los datos de cada variable gracias a su disposición por cuartiles. Las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre registros con $TTD \leq 7$ y $TTD > 7$ días se indican en las figuras mediante una llave con asterisco.

Cabe destacar que los resultados obtenidos se verán influidos por diferentes aspectos: (i) el parámetro discriminatorio empleado para la diferenciación de las ventanas, (ii) el percentil utilizado para definir dichas ventanas, (iii) el tratamiento de la señal, es decir, su preprocesado y método de extracción de los parámetros para cada ventana de análisis, (iv) la fase del fármaco tocolítico Atosiban bajo efecto del cual se encuentre la paciente en el momento del registro. Estas diferentes fuentes de variabilidad se explicarán a continuación de forma más detallada y específica para cada uno de los parámetros objeto de estudio.

PARÁMETROS TEMPORALES

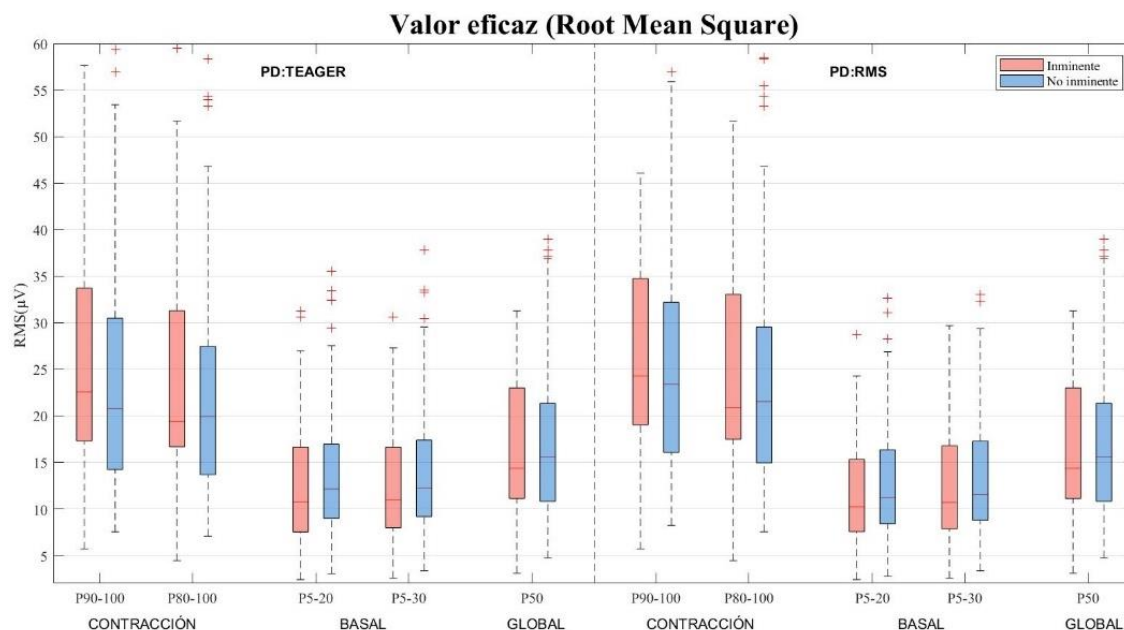


Figura 25. Gráfica de cajas y bigotes del valor cuadrático medio (RMS) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS.

El parámetro temporal RMS se trata de un estimador de la magnitud de una variable, por lo que, razonablemente, alcanza una mediana superior en el caso del parto inminente que en el de no inminente, como se aprecia que ocurre para en caso de las ventanas de contracción en los percentiles p90-p100 tanto para el parámetro discriminatorio Teager como para RMS. Esto es debido a que el RMS está directamente relacionado con la amplitud de la señal, la cual se conoce por la literatura que toma valores más elevados cuando se aproxima el parto [61]. En cuanto a las ventanas de contracción para los percentiles p80-p100, las medianas del parto inminente son ligeramente inferiores a las de parto no inminente ya que, a partir del percentil 90 es cuando se ha visto que se produce un mayor cambio de pendiente en la mediana, como se puede apreciar en la *Figura 22*. En cuanto al análisis de todas las ventanas del registro 'basal' y 'global' tanto las medianas como rangos intercuartílicos son similares para pacientes con parto inminente y no inminente.

Cabe de destacar que, independientemente de emplear el parámetro discriminatorio Teager o RMS para la clasificación de las ventanas de análisis en contracción o basal, en ninguno de los casos, se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de parto inminente y pacientes de parto no inminente. De esta forma, a pesar de que se puede afirmar que el RMS es un parámetro favorable para la discriminación de las ventanas de contracción y basales, no aporta información estadísticamente discriminadora entre los grupos de estudio.

PARÁMETROS ESPECTRALES

Previo al análisis de cada uno de los parámetros espectrales, es de interés volver a hacer hincapié en que la actividad mioeléctrica uterina se coordina y agudiza durante los procesos contráctiles a medida que el embarazo avanza, por lo que la amplitud y la frecuencia de la señal se espera que aumente en las pacientes de parto cercano o inminente, en condiciones fisiológicas [79] aunque existe controversia en cuando a cómo pueden influir los fármacos tocolíticos.

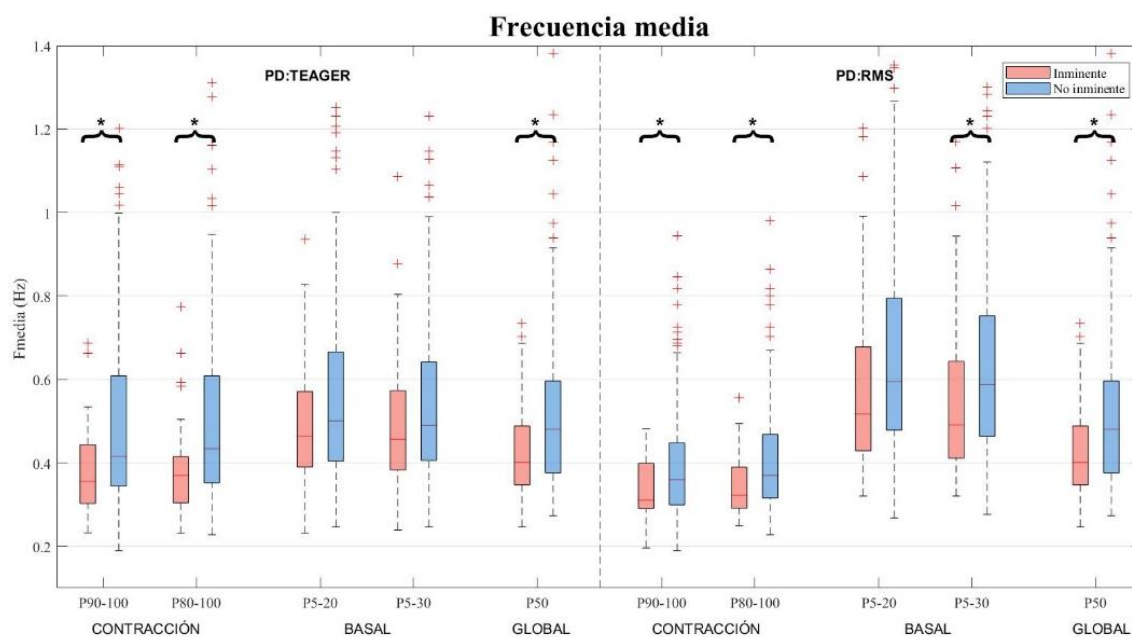


Figura 26. Gráfica de cajas y bigotes de la frecuencia media (Hz) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

La frecuencia media se trata de un parámetro espectral para el cual se aprecia que los tramos basales alcanzan valores de mediana superiores a los tramos contráctiles independientemente del parámetro discriminador de la ventana escogido. Por otro lado, comparando los resultados obtenidos entre los grupos de pacientes, se aprecia una tendencia contraria a la esperada: los tramos contráctiles alcanzan valores de mediana superiores y rangos entre cuartiles 25 y 75 más extensos en mujeres de parto lejano que en mujeres de parto cercano. Este efecto también se observa en las ventanas de análisis basales y globales.

La frecuencia media, se puede considerar a partir de este estudio, un parámetro con capacidad distintiva entre grupos de mujeres con APP de parto inminente y no inminente bajo terapias tocolíticas para las ventanas de contracción y globales computadas ya sea con el parámetro discriminador Teager o RMS.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

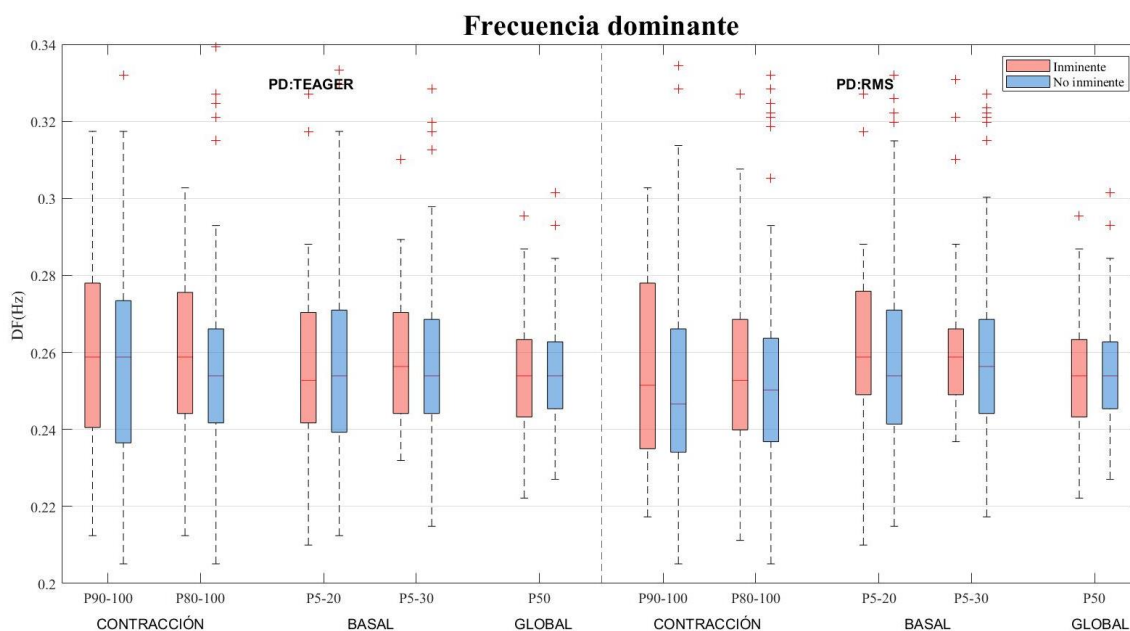


Figura 27. Gráfica de cajas y bigotes de la frecuencia dominante (FD) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS.

La frecuencia dominante se trata del segundo de los parámetros espectrales estudiados y, apoyándonos en la literatura, este parámetro podría ser un buen indicador de la cercanía al parto, ya que, como bien se ha explicado anteriormente, la FWH suele desplazarse hacia las altas frecuencias (hasta valores cercanos a 0.5 Hz) a medida que se acerca el desenlace de la gestación [64].

El primer hecho significativo que cabe destacar es que, tanto en las ventanas de análisis de contracción como en basal y global, se alcanzan valores mediana de frecuencia dominante y dispersión de los datos parecidos entre los grupos de pacientes estudiados para los dos parámetros discriminatorios y percentiles.

Es por esta razón por la que no se producen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de APP de parto inminente y pacientes de parto no inminente en diferentes etapas de terapias tocolíticas, independientemente de emplear RMS o Teager como parámetros discriminatorios. Esto podría ser debido a que, para el cómputo de este parámetro, se emplea todo el ancho de banda de la FW, de [0.1, 1] Hz. Sin embargo, como bien se ilustra en la *Figura 12*, la FW se compone de dos componentes, la FWL y la FWH. La FD obtenida y representada en la *Figura 27* (entre [0.2-0.34] Hz principalmente) está asociada a frecuencias en el rango de la FWL, y por ello los valores de mediana, así como su dispersión, son similares para pacientes de parto inminente y no inminente. Sería más interesante tomar únicamente el rango de frecuencias entre [0.34-1] Hz, en las cuales se define únicamente la FWH cuyo desplazamiento de hacia altas frecuencias ha constatado la literatura estar relacionado con la cercanía al parto [64].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

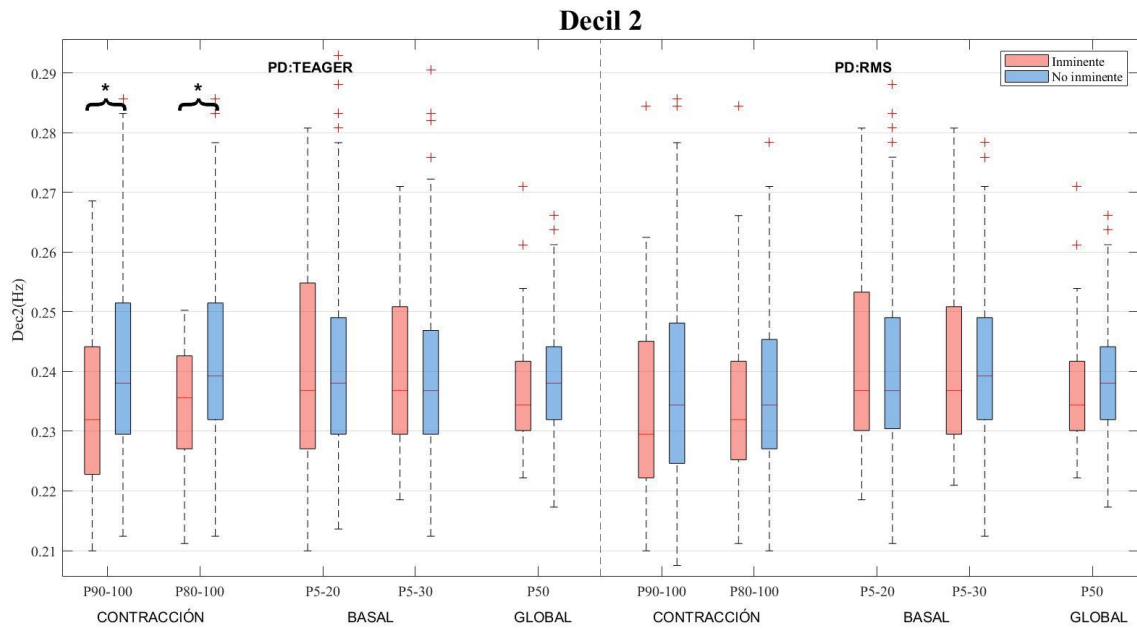


Figura 28. Gráfica de cajas y bigotes del segundo decil (Dec2) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

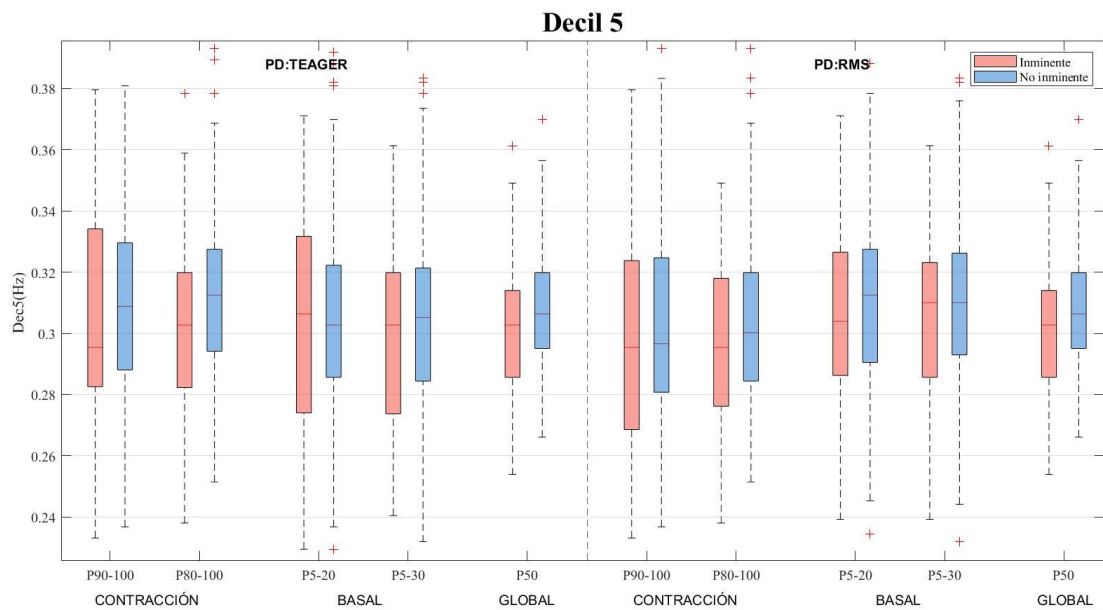


Figura 29. Gráfica de cajas y bigotes del quinto decil (Dec5) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

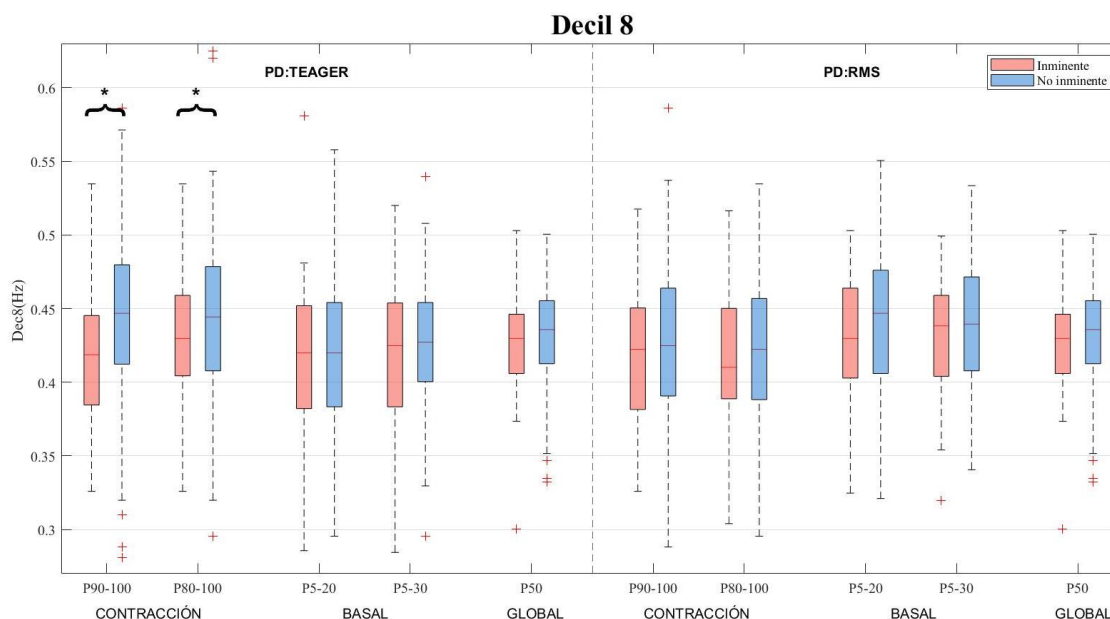


Figura 30. Gráfica de cajas y bigotes del octavo decil (Dec8) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

Analizando de forma conjunta los deciles 2, 5 y 8 debido a su naturaleza similar y a que los resultados obtenidos son en gran medida parecidos, se puede observar que, de la misma forma que ocurría con la FD, tanto las ventanas contráctiles como las basales parecen alcanzar valores de mediana y dispersión semejantes en gran medida, lo cual se considerará con mayor detalle en el estudio posterior del ratio contracción/basal (sección 4.3). Sin embargo, los registros ‘contráctiles’ presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los deciles 2 y 8 para el parámetro discriminatorio RMS, por lo que en esos casos se podría emplear como parámetro discriminador entre pacientes de parto inminente y parto lejano.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

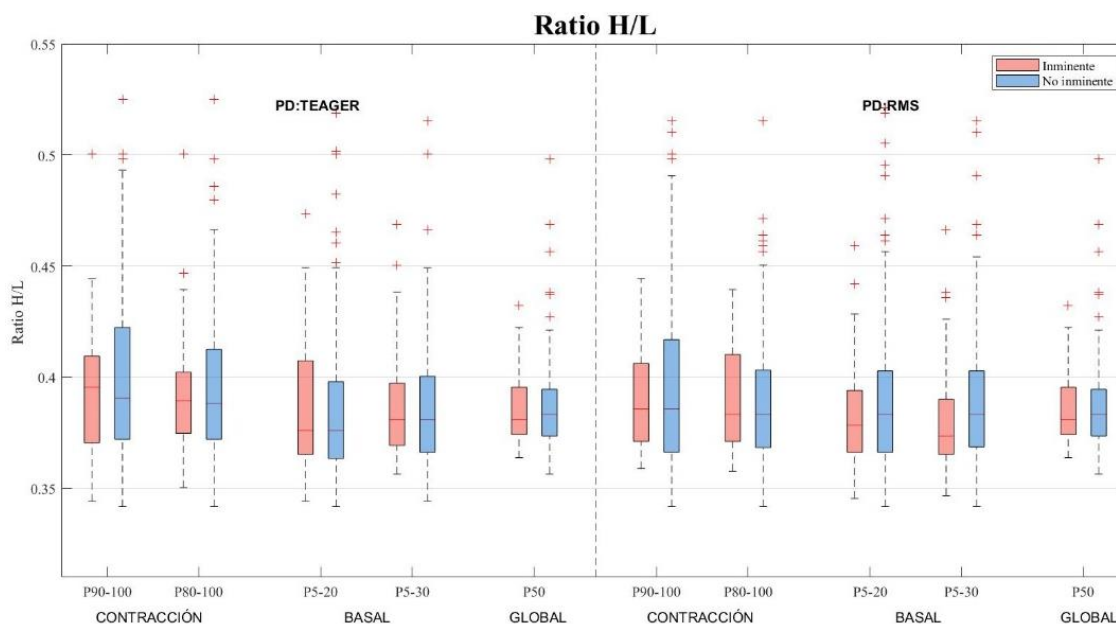


Figura 31. Gráfica de cajas y bigotes del parámetro Ratio H/L para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS.

El parámetro de la *Figura 31* determina el ratio de la energía en el rango de la alta frecuencia (0.34-1 Hz) respecto a la energía de la baja frecuencia (0.1-0.34 Hz). En todos los casos, se obtienen medianas de los valores y distribuciones bastante similares sin diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

Esto puede ser causado por el fármaco tocolítico, el cual desplazaría el PSD hacia las bajas frecuencias produciendo una disminución de la energía en las altas frecuencias (FWH) en pacientes de parto inminente hasta los valores típicos que podrían caracterizar a las pacientes de partos lejanos. Sin embargo, sí que se pueden apreciar valores de mediana ligeramente superiores en las pacientes de parto cercano respecto a la de partos lejanos, lo cual es coherente con los resultados esperados.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

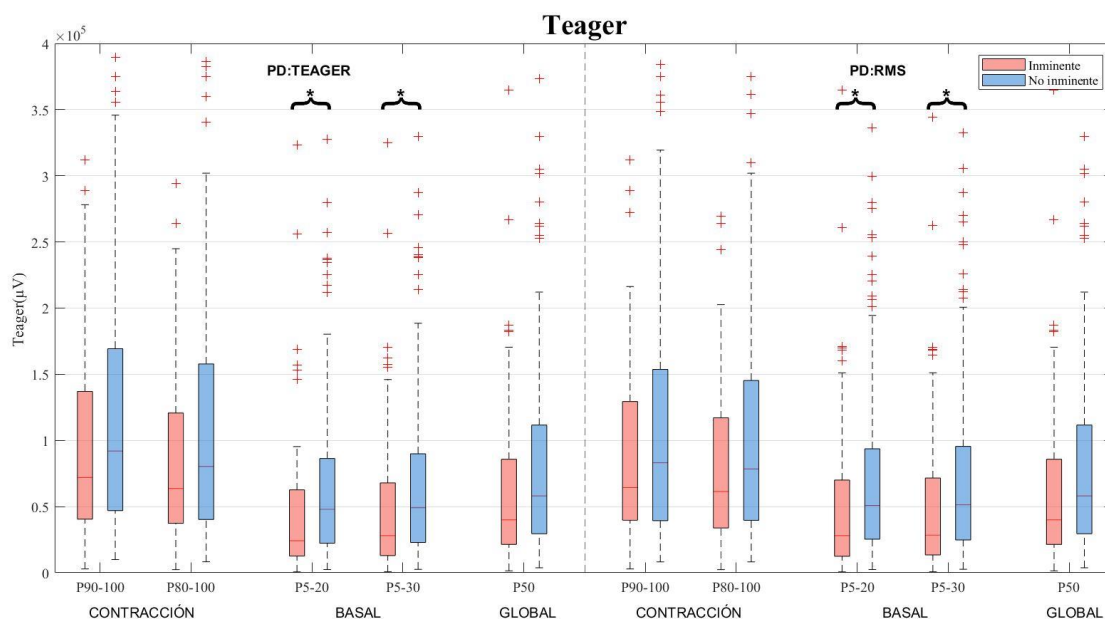


Figura 32. Gráfica de cajas y bigotes del parámetro Teager para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

El parámetro Teager, al igual que el RMS, es empleado como parámetro discriminatorio del tipo de ventana de análisis. Las medianas de los valores son superiores para los tramos contráctiles, mientras que las de los basales se mantienen inferiores. Al igual que para el RMS, Teager depende de la amplitud, por lo que en las ventanas de contracción la magnitud de este parámetro se espera mayor. Por otro lado, y de la misma manera que para otros parámetros espectrales como la frecuencia media o los deciles, se obtiene un valor de mediana inferior para pacientes de parto inminente que de no inminente.

Se podría concluir que una buena opción para discriminar cada grupo de mujeres en función de los tramos basales es empleando el parámetro Teager, ya que se obtienen diferencias estadísticamente significativas para este tipo de ventanas de análisis independientemente de emplear Teager o RMS como parámetros discriminatorios.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

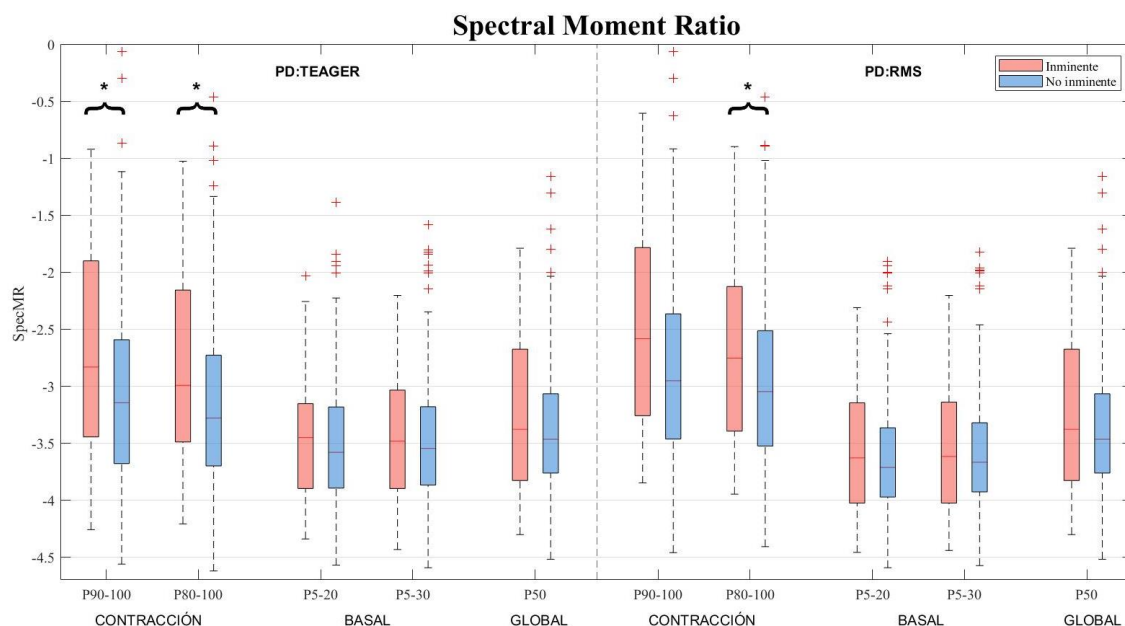


Figura 33. Gráfica de cajas y bigotes del “Spectral Moment Ratio” (SpecMR) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

El “Spectral Moment Ratio” es el parámetro encargado de valorar el desplazamiento del contenido espectral de la densidad espectral de potencia y ha sido ampliamente empleado para la identificación de fatiga muscular [76]. A priori cabría esperar que el valor del SpecMR disminuya conforme se acerca el parto, al menos en tramos contráctiles, al producirse un aumento del contenido espectral en alta frecuencia. No obstante, la tendencia obtenida es contraria a la esperada en actividad contráctil, basal y global para ambos parámetros discriminatorios (Teager y RMS). A pesar de ello, se obtienen diferencias estadísticamente significativas para las ventanas de contracción definidas con Teager tanto para los percentiles p90-p100, como p80-p100 y para las definidas con RMS para los percentiles p80-p100.

En general, en cuanto a los parámetros espectrales, se podría decir que se están obteniendo tendencias contrarias a las esperadas que se traducen en: (i) los valores de mediana en la frecuencia media, deciles y Teager en mujeres de parto inminente menores que las de parto no inminente, y viceversa para el caso del Spectral Moment Ratio y, (ii) no se aprecia el desplazamiento de la PSD hacia las altas frecuencias en el Ratio H/L ni en la frecuencia dominante.

Una de las posibles causas que provoquen la obtención de dichas tendencias contrarias sería la administración de terapias tocolíticas a las mujeres con APP cuando se les realiza el registro de la señal de EHG. Dichos tratamientos producen una distorsión en la señal en función de la fase de Atosiban en la que se encuentre la paciente en el momento del registro. Retomando la *Figura 17* en la que se representa la clasificación de la muestra de mujeres en cada una de las fases del tratamiento, se conoce que el 93% de las pacientes de parto inminente se encuentran en la fase I (S1) o la fase II (S2) de Atosiban. Para cada una de estas etapas ha transcurrido un tiempo

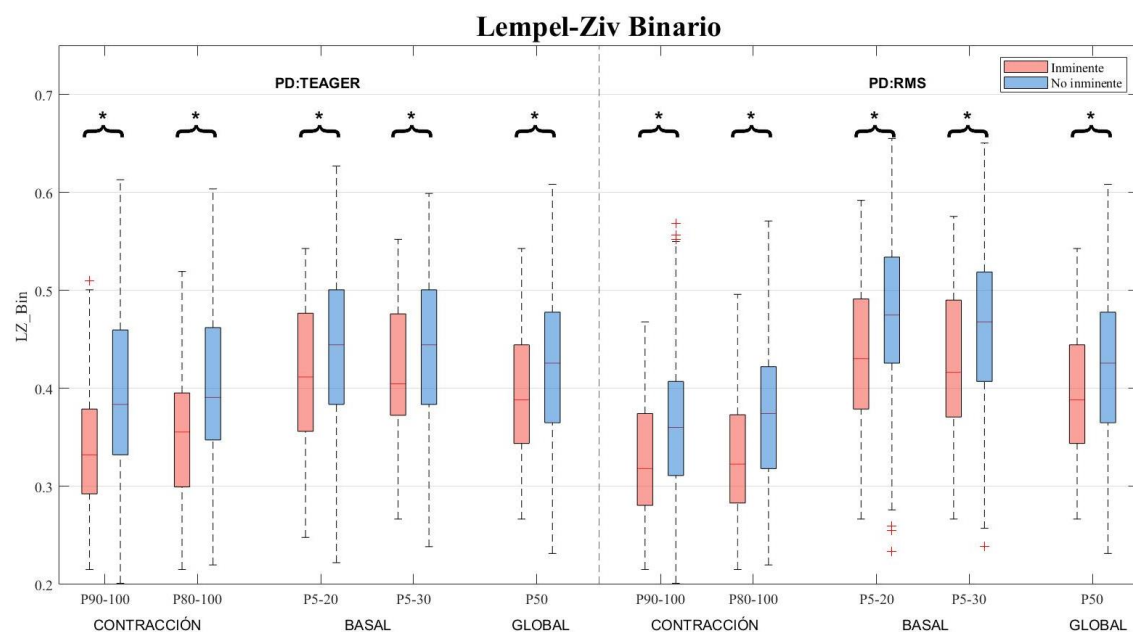
Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

inferior a 24h o entre 24h y 48h desde el suministro de dicho fármaco respectivamente, momento en el que sus efectos se manifiestan en mayor medida. En este caso, las diferencias estadísticamente significativas obtenidas para las ventanas de análisis deberían ser interpretadas considerando la notable disminución (o aumento en el caso del *Spectral Moment Ratio*) de la mediana y de la reducción de la dispersión por efecto del fármaco tocolítico. Estudios anteriores han demostrado que los parámetros espectrales de las pacientes de parto inminente tratadas con Atosiban, presentan un desplazamiento de la PSD hacia las bajas frecuencias en las ventanas de análisis más evidente que los parámetros computados en los registros de pacientes con lejanía al parto [22].

Es por ello por lo que la información aportada es necesario que sea interpretada en el contexto del cual se ha extraído. Esto es, con la población de pacientes de parto inminente con la que se realiza el estudio, en la que apenas hay muestra de mujeres en fases en las que no se aprecien los efectos del tratamiento, estas son: fase 0 (S0) de Atosiban, momento en el que aún no se habría suministrado dicho fármaco, y en fase 4 (S4), cuando los efectos ya han sido mitigados.

PARÁMETROS DE COMPLEJIDAD Y REGULARIDAD

Los parámetros de complejidad y regularidad miden el grado de desorden o complejidad de la señal y la aparición de patrones espaciotemporales de actividad en una secuencia [72]. Por un lado, tramos de señal con un mayor componente aleatorio y con un menor grado de ordenación y, por lo tanto, más irregulares, como lo son las zonas basales, se espera que alcancen valores más elevados, mientras que en las zonas contráctiles en las que la actividad mioeléctrica se coordina, presentarían valores más bajos. Por otro lado, a medida que la gestación avance, se espera una mayor ordenación de la señal por el mismo razonamiento de coordinación de la actividad mioeléctrica cuanto más cercano se encuentre el parto respecto de aquellas señales pertenecientes a registros de parto lejano.



Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

Figura 34. Gráfica de cajas y bigotes del parámetro Lempel-Ziv Binari (LZ_Bin) o para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

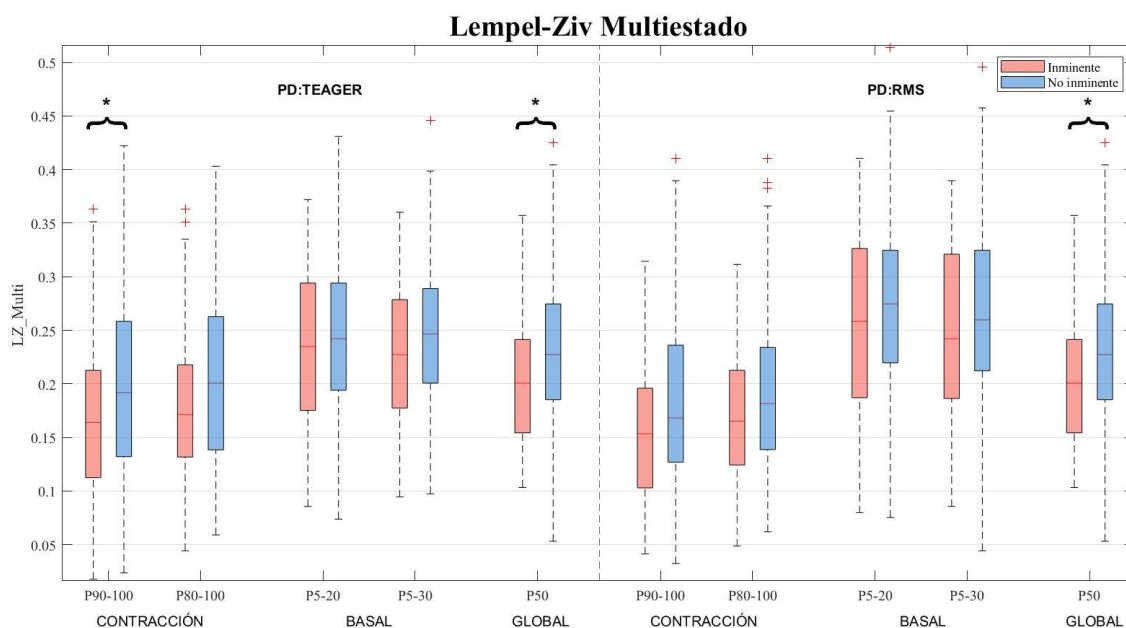


Figura 35. Gráfica de cajas y bigotes del parámetro Lempel-Ziv Multiestado (LZ_Multi) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

Lempel-Ziv es un parámetro no lineal que permite analizar la aleatoriedad de una señal. Tanto para Lempel-Ziv binario, como para multiestado, se obtienen resultados coherentes con la literatura [22][62]: por un lado, la actividad basal presenta una mayor aleatoriedad que la contráctil en líneas generales y la actividad contráctil se torna más ordenada conforme se acerca el parto. Este aumento de la ordenación también parece darse para tramos basales a medida que se acerca el parto y quedando también reflejado en el análisis global del registro.

Destaca la obtención de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes para todas las ventanas de análisis en el caso de Lempel-Ziv binario. Para el Lempel-Ziv multiestado, únicamente se obtienen para las ventanas globales y para las ventanas de contracción p90-p100 clasificadas a partir del parámetro discriminatorio Teager.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

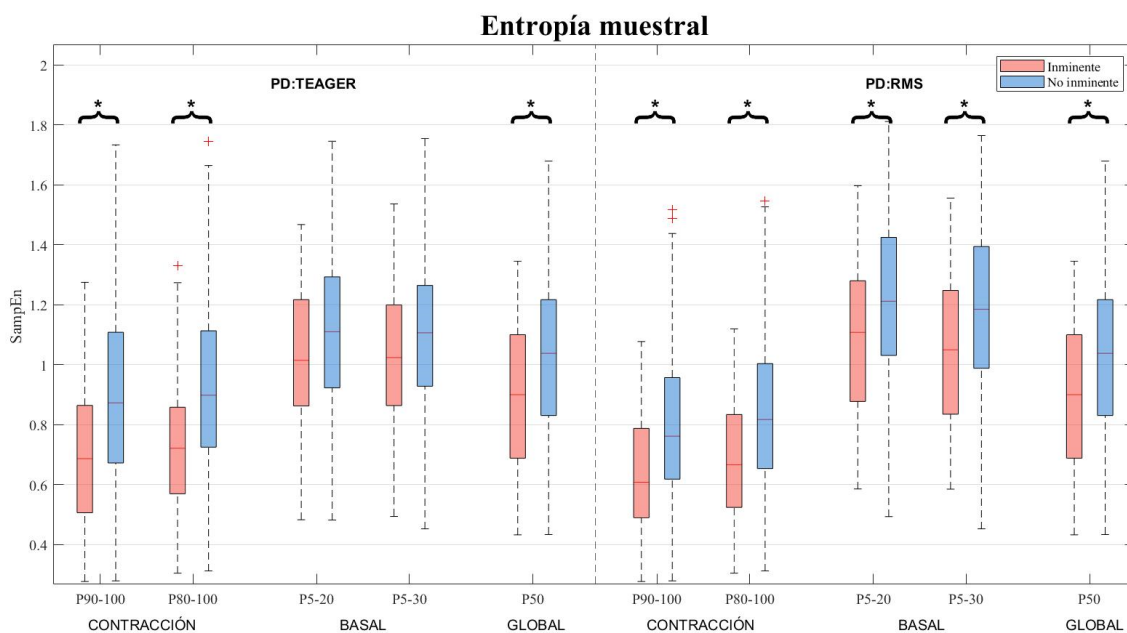


Figura 36. Gráfica de cajas y bigotes de la entropía muestral o Sample Entropy (SampEn) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

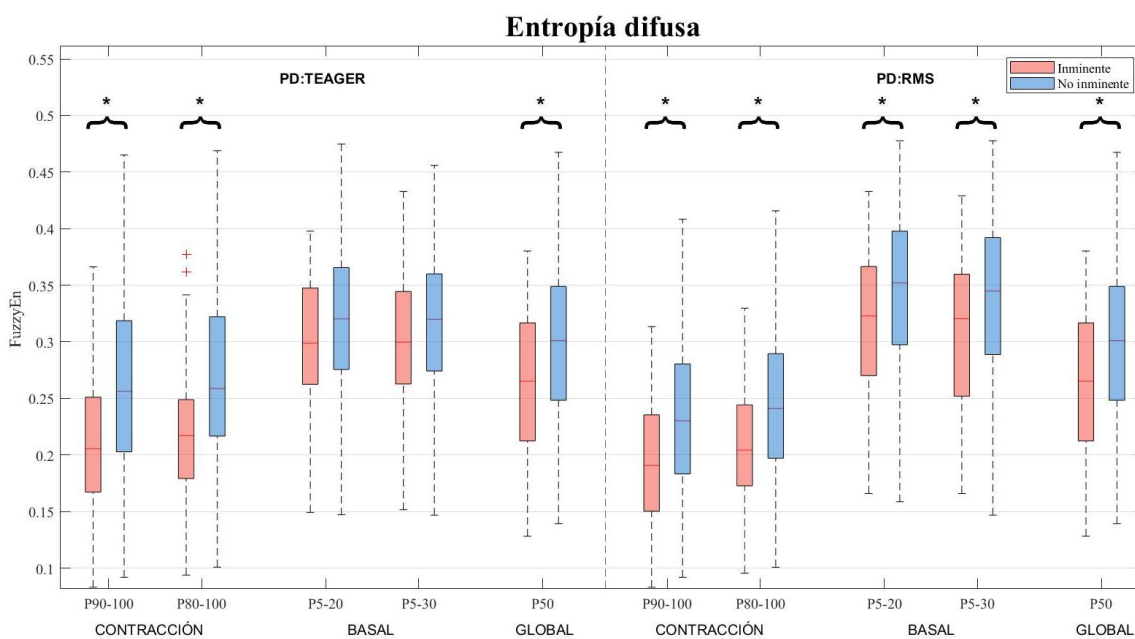


Figura 37. Gráfica de cajas y bigotes de la entropía difusa o Fuzzy Entropy (FuzzyEn) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

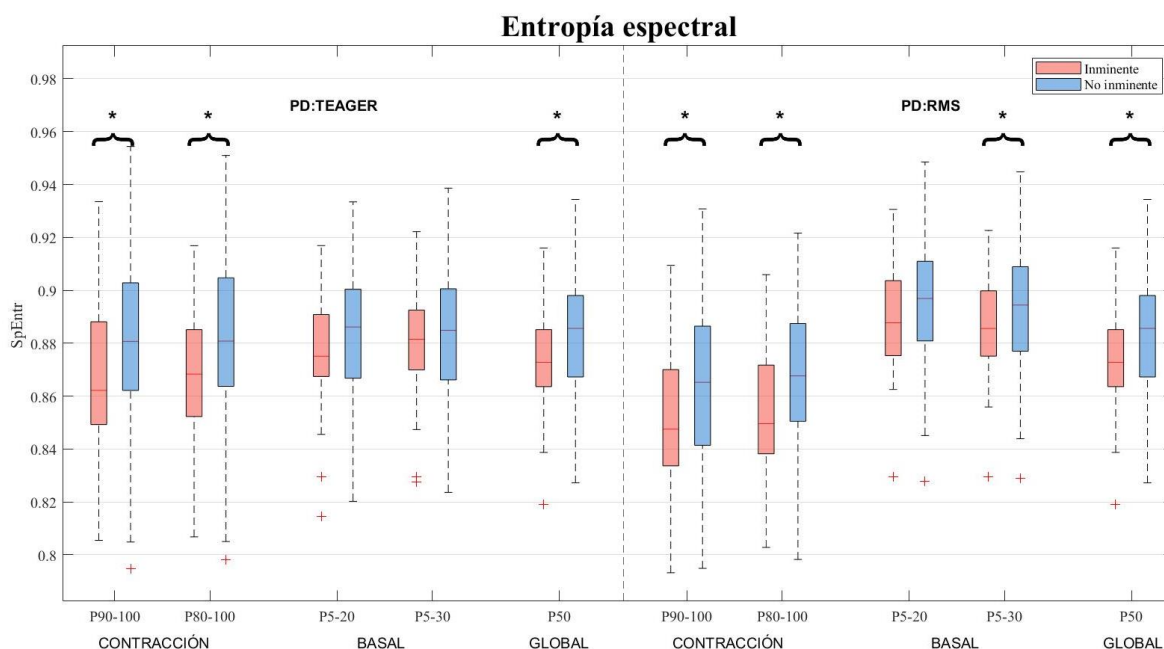


Figura 38. Gráfica de cajas y bigotes de la entropía espectral o Spectral Entropy (SpEntr) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

Las entropías muestral, difusa y espectral dan una idea de la ordenación de la señal de EHG siendo indicativas de la irregularidad de los patrones de las series temporales en las señales. Como cabía esperar, las zonas basales presentan en todos los casos valores de entropía mayores que las zonas contráctiles. Además, el análisis revela que los valores de entropía para las mujeres de parto inminente son menores que para las mujeres de partos lejanos para todos los tipos de ventanas de análisis.

Para la entropía muestral, difusa y espectral, tanto las ventanas de contracción como las globales presentan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de parto inminente y no inminente siendo las tendencias de los grupos acordes a las apuntadas en la literatura (mayor ordenación con la cercanía del parto) [22][62]. Por otro lado, las ventanas basales definidas a partir del parámetro discriminatorio RMS también ofrecen información útil para diferenciar entre grupos.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

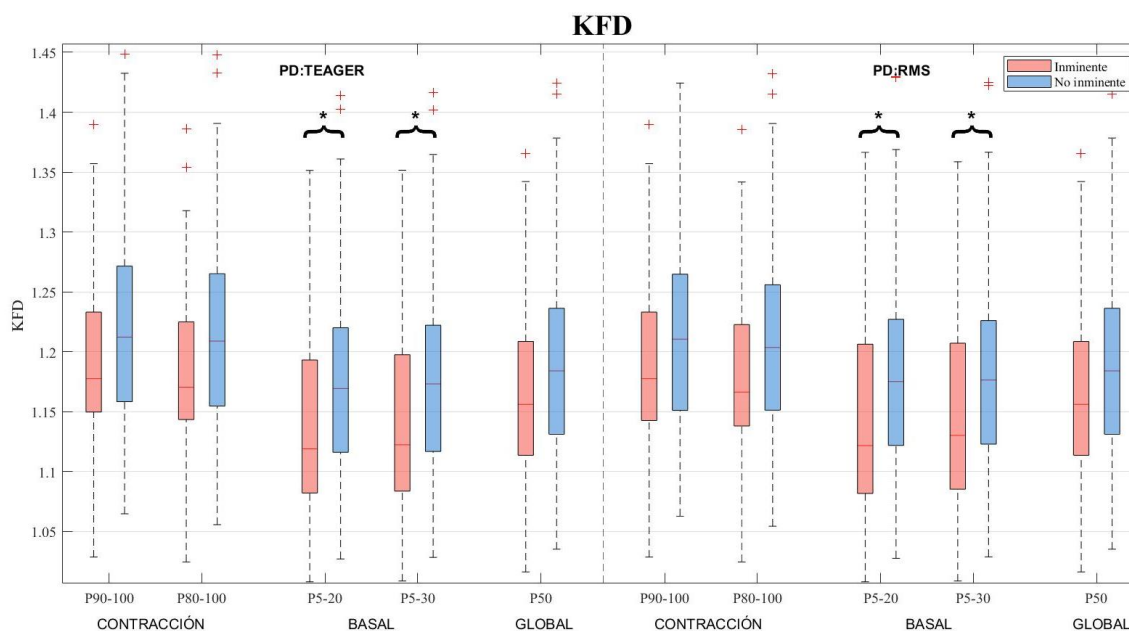


Figura 39. Gráfica de cajas y bigotes de la Dimensión Fractal de Katz (KFD) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

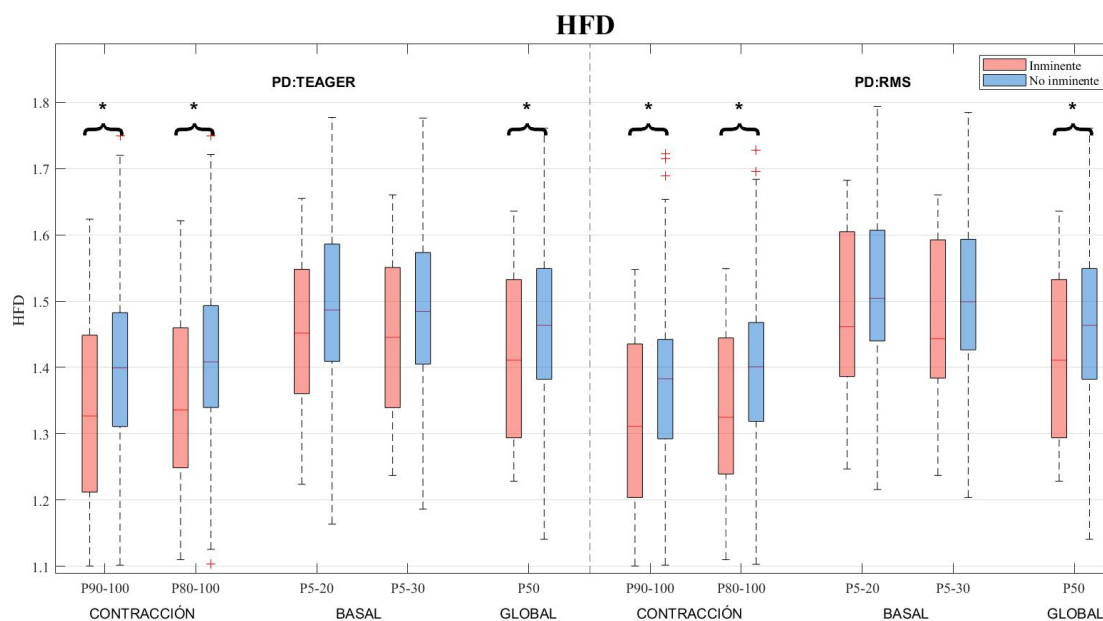


Figura 40. Gráfica de cajas y bigotes de la Dimensión Fractal de Higuchi (HFD) para las ventanas de contracción, basal y global obtenidas a partir de los percentiles computados sobre los parámetros discriminatorios Teager y RMS. Las llaves y asteriscos negros marcan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un nivel de significancia de 0.05.

Tanto la KFD como la HFD aportan información que hacen posible la interpretación del comportamiento caótico en las series temporales, con el mismo objetivo final que la entropía de medir el nivel de complejidad de la señal. Tanto para KFD como HFD se han obtenido valores

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

inferiores de estos parámetros en el grupo de parto inminente respecto del no inminente tanto para los tramos contráctiles como basales, lo que quiere decir que su actividad mioeléctrica se produce de forma más organizada.

Concretamente, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para el parámetro KFD en mujeres que van a dar a luz de forma inminente en el tramo basal y para HFD para tramos de contracción y en el estudio global, lo cual evidencia que ambos fractales valoran aspectos diferentes de la regularidad de la señal, pudiendo aportar información complementaria.

Analizando conjuntamente los parámetros de complejidad se llega a la conclusión de que son parámetros discriminadores con los que se obtienen resultados acordes con las tendencias esperadas. En las zonas basales se prevé una menor ordenación y, por lo tanto, mayor grado de aleatoriedad e irregularidad de la señal, por lo que, dichos parámetros en estos tramos alcanzan mayores magnitudes de complejidad respecto de las zonas contráctiles, donde la coordinación de la actividad mioeléctrica uterina produce una mayor ordenación y regularidad. Además, cuanto más cercana se encuentra la paciente al trabajo de parto, más aumenta la ordenación de la señal ya que las contracciones se vuelven más regulares, de forma coherente con los resultados publicados en la literatura [62].

Asimismo, con estos parámetros de no linealidad se puede hacer una discriminación efectiva para la muestra que se ha estudiado tanto en función de los registros 'contráctiles' (LZ_Bin, LZ_Multi con el parámetro discriminatorio Teager, SampEn, FuzzyEn, SpEntr y HDF) como de los registros 'basales' (SampEn, FuzzyEn y SpEntr con el parámetro discriminatorio RMS, LZ_Bin y KFD).

4.2. RESUMEN DE DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS DE LOS PARÁMETROS PARA DISCERNIR ENTRE PARTO INMINENTE Y NO INMINENTE, EMPLEANDO TEAGER Y RMS

El presente apartado se dedica a resumir la información del análisis de las diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes de parto inminente y no inminente) que ya se ha incluido con anterioridad para cada parámetro.

Realizando la prueba estadística sobre las medianas obtenidas de las ventanas de contracción, basales y globales, se obtienen los p-valores correspondientes a cada uno de estos tramos de análisis. A continuación, en la *Tabla 4* y *Tabla 5*, se exponen los resultados obtenidos al realizar el test Wilcoxon sobre la base de datos de los registros de EHG para las pacientes.

Los p-valores se obtienen de forma independientemente para dos parámetros discriminatorios: Teager y RMS, sobre los que se computan los percentiles para obtener las ventanas de contracción y basal (además de la global) – tanto los más restrictivos (Contracción: p.90-100; Basal: p.5-20), como los menos restrictivos (Contracción: p.80-100; Basal: p.5-30).

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

Tabla 4. Tabla de los p-valores obtenidos tras el estudio estadístico no paramétrico Wilcoxon Rank-sum con el parámetro discriminador Teager. En azul los parámetros con diferencias estadísticamente significativas (p -valor <0.05) entre grupos de pacientes de parto inminente y de parto no inminente. En negrita los p-valores inferiores a 0.01. En la parte inferior de cada tabla, recuento total de diferencias significativas para cada tipo de ventana, y las diferencias significativas con p-valor inferior a 0.01.

	TEAGER				
	CONTRACCIÓN		BASAL		GLOBAL
	Teager 90	Teager 80	Teager 20	Teager 30	Teager
RMS	0,224	0,380	0,145	0,226	0,844
Fmedia	<0,01	<0,01	0,225	0,183	0,014
DF	0,442	0,315	0,817	0,516	0,642
Ratio	0,146	0,145	0,239	0,782	0,385
Dec2	0,018	<0,01	0,884	0,843	0,163
Dec5	0,194	0,062	0,821	0,481	0,128
Dec8	<0,01	0,047	0,975	0,549	0,215
Teager	0,282	0,252	0,040	0,043	0,091
SpecMR	0,024	0,028	0,817	0,597	0,266
LZ_Bin	<0,01	<0,01	0,036	0,043	0,013
LZ_Multi	0,038	0,139	0,397	0,181	0,029
SampEn	<0,01	<0,01	0,077	0,065	<0,01
FuzzyEn	<0,01	<0,01	0,064	0,076	<0,01
SpEntr	<0,01	<0,01	0,136	0,361	0,015
KFD	0,117	0,093	0,037	0,038	0,072
HFD	<0,01	<0,01	0,155	0,126	0,044
TOTAL DIF. SIGNIFICATIVAS	10	9	3	3	7
DIF. SIGNIFICATIVAS <0.01	7	7	0	0	2

Tabla 5. Tabla de los p-valores obtenidos tras el estudio estadístico no paramétrico Wilcoxon Rank-sum con el parámetro discriminador RMS. En azul los parámetros con diferencias estadísticamente significativas (p -valor <0.05) entre grupos de pacientes de parto inminente y de parto no inminente. En negrita los p-valores inferiores a 0.01. En la parte inferior de cada tabla, recuento total de diferencias significativas para cada tipo de ventana, y las diferencias significativas con p-valor inferior a 0.01.

	RMS				
	CONTRACCIÓN		BASAL		GLOBAL
	RMS 90	RMS 80	RMS 20	RMS 30	RMS
RMS	0,496	0,560	0,245	0,329	0,844
Fmedia	0,013	<0,01	0,077	0,050	0,014
DF	0,228	0,427	0,187	0,473	0,642
Ratio	0,849	0,352	0,572	0,741	0,385
Dec2	0,092	0,128	0,988	0,624	0,163
Dec5	0,433	0,318	0,495	0,570	0,128
Dec8	0,459	0,388	0,149	0,324	0,215
Teager	0,407	0,205	0,034	0,030	0,091
SpecMR	0,062	0,038	0,528	0,450	0,266
LZ_Bin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,013
LZ_Multi	0,098	0,143	0,437	0,163	0,029
SampEn	<0,01	<0,01	0,031	0,020	<0,01
FuzzyEn	<0,01	<0,01	0,021	0,017	<0,01
SpEntr	0,017	<0,01	0,068	0,038	0,015
KFD	0,152	0,103	0,030	0,025	0,072
HFD	0,024	<0,01	0,132	0,070	0,044
TOTAL DIF. SIGNIFICATIVAS	6	7	5	7	7
DIF. SIGNIFICATIVAS <0.01	3	6	1	1	2

El número total de parámetros con diferencias estadísticamente significativas es el mismo (32) independientemente del parámetro discriminatorio empleado para clasificar el tipo de ventana de análisis. Sin embargo, el número de diferencias para contracción y basal sí presenta ciertos cambios. Para estudiar más a fondo este efecto, se procede con la interpretación de la *Figura 41*, en la que se compara el número de parámetros con diferencias estadísticamente significativas para cada parámetro discriminatorio en función del tipo de ventana (contracción y basal) para cada rango de percentil de las ventanas.

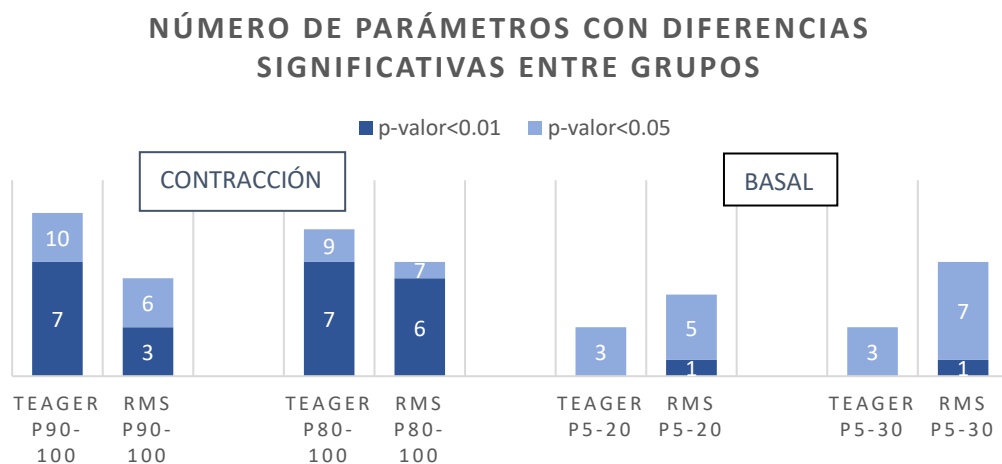


Figura 41. Comparación del número de parámetros con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de parto inminente y no inminente en función del parámetro discriminatorio con el que se definen las ventanas de contracción (izquierda) y las ventanas basales (derecha). En azul claro las diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significancia <0.05 y en azul oscuro con un nivel de significancia <0.01.

Con el empleo de Teager se consigue un mayor número de parámetros con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio para las ventanas contráctiles. Para las definidas entre los percentiles p90-p100 se obtienen 10 parámetros, 7 de ellos con un nivel de significancia inferior a 0.01 para el parámetro discriminatorio Teager, frente a 6 parámetros, 3 de ellos con un nivel de significancia inferior a 0.01 para el parámetro discriminatorio RMS. De la misma forma, para las ventanas de contracción que se definen en el rango de percentiles p80-p100, el parámetro discriminatorio Teager da mejores resultados: 9 parámetros con diferencias significativas, 7 de ellos con un nivel de significancia inferior a 0.01, frente a 7 parámetros, 6 de ellos con un nivel de significancia inferior a 0.01 para RMS. Por el contrario, en el caso de la caracterización de los tramos de señal basal, el parámetro RMS será más eficaz, ya que para Teager el número de parámetros con diferencias significativas es de 3 y ninguno de ellos con un nivel de significancia inferior a 0.01, mientras que el número de parámetros con diferencias significativas en RMS asciende a 5 y 7 para los tramos basales definidos en el rango de frecuencias que abarca de p5-p20 y p5-p30 respectivamente.

Analizando de nuevo la *Tabla 4*, queda evidenciado que los parámetros que caracterizan los tramos contráctiles son prácticamente los mismos que aquellos que caracterizan de forma global el registro. Sin embargo, procede decir que los p-valores obtenidos para los tramos contráctiles son, en general, más bajos que para el registro global. El número de parámetros que caracterizan la señal de los tramos basales es menor. Algunos parámetros característicos de

basal se comparten con los tramos contráctiles y el análisis global, como lo son el Lempel-Ziv binario o, en el caso de emplear RMS como parámetro discriminatorio, la frecuencia media, la entropía muestral, difusa y espectral. El resto de los parámetros únicamente son característicos de las ventanas basales, entre estos cabe destacar el propio parámetro Teager. Además, mientras que para los tramos de contráctil y global es característica la Dimensión Fractal de Higuchi (HFD), para el tramo basal es la Dimensión Fractal de Katz (KFD).

Con todo ello se puede decir que es interesante la obtención de parámetros que sean diferentes para los distintos tipos tramos a analizar, en este caso contracciones y zona basal, porque nos permitirá hacer una discriminación de los tramos de forma sencilla a partir de estos.

Es evidente que para los tramos contráctiles de los parámetros característicos Teager y RMS el número de diferencias significativas con un nivel de significancia menor que 0.01 es igual o mayor, respectivamente, cuando los percentiles son menos restrictivos, es decir, para percentiles de 80-100. Algo parecido ocurre con el caso de basal para el parámetro característico RMS. Para percentiles del valor eficaz menos restrictivos, es decir, entre 5-30, existen dos parámetros más que pueden caracterizar la señal con un nivel de significancia inferior a 0.05.

De forma global y tras analizar los resultados obtenidos, se concluye que como parámetro discriminatorio de ventanas de contracción o basal una buena opción es tomar como parámetro característico Teager al tener un mayor número de parámetros cuyos p-valores indican que son estadísticamente significativos con un nivel de significancia inferior al 0.01 (16 Teager vs 12 RMS), a expensas de que con este parámetro para los tramos basales se sacrifiquen dos parámetros. Sin embargo, no sería un error emplear el valor eficaz RMS en su defecto ya que se demuestra que, independientemente del parámetro discriminatorio, los parámetros que caracterizan la señal para cada tipo de ventana de análisis son prácticamente los mismos. Otra alternativa a utilizar únicamente un parámetro discriminatorio, sería emplear los parámetros discriminatorios en función del tramo a estudiar: computarlos basales en función de RMS y los contráctiles, de Teager, a pesar de que es más recomendable unificar los resultados bajo un único parámetro discriminatorio.

Finalmente mencionar que, como se comentó en el apartado anterior (sección 4.1), los valores se encuentran influenciados por efecto del Atosiban y que en el caso de los parámetros espectrales las diferencias entre parto inminente y no-inminente tenían sentido contrario al esperado. Bien era sabido por la literatura que, de todos los parámetros, los espectrales son los que sufren un cambio más notable en sus características en cuanto a efecto del fármaco tocolítico. Por lo que sería conveniente un estudio más exhaustivo de los resultados en función de la fase de Atosiban en la cual se encuentran las pacientes cuando se realiza el registro de EHG. De esta forma, se podría conocer el grado de sesgo de las medidas obtenidas, ya que ha quedado demostrado que durante las fases 1 y 2, pero en mayor medida en esta segunda, es en la que las pacientes de parto inminente experimentan un efecto más evidente en los registros de la señal de EHG y, por lo tanto, en los parámetros que se computan sobre esta, como se ilustra en la *Figura 42* y en la *Figura 43*.

En estas figuras, quedan plasmados los valores de las medianas de las ventanas de contracción para cada paciente de un parámetro espectral (frecuencia dominante, FD) y otro de complejidad

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

(entropía muestral, SampEn) para pacientes de parto inminente y no inminente durante la primera, segunda y tercera fase de Atosiban. Con esta representación es posible intuir la evolución temporal de dichos parámetros cuando las pacientes son sometidas al fármaco tocolítico. En pacientes de parto inminente, se observa que la recuperación de dichos efectos (fase 3) tiene lugar de forma más rápida que en pacientes de parto no inminente, las cuales permanecen estables en gran medida a lo largo de las primeras 72 horas.

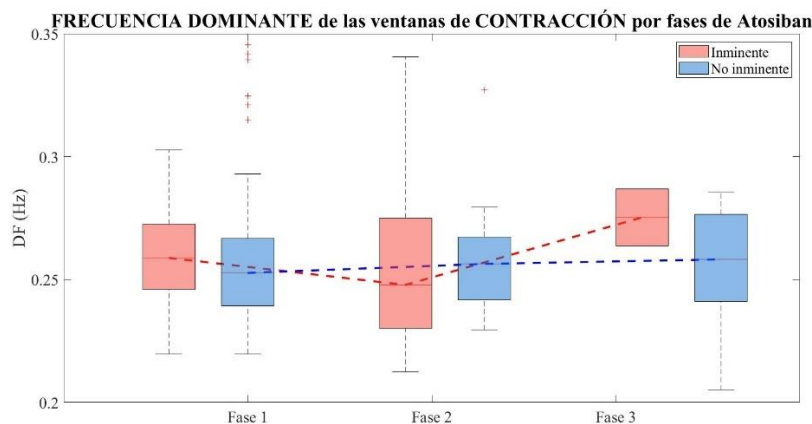


Figura 42. Resultados obtenidos para la frecuencia dominante (FD) en ventanas de análisis clasificadas como contráctiles a partir del parámetro discriminatorio Teager con percentiles p80-p100.

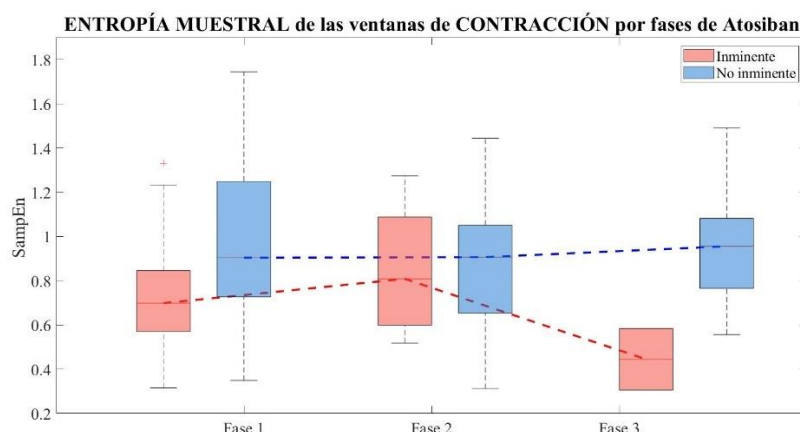


Figura 43. Resultados obtenidos para la entropía muestral (SampEn) en ventanas de análisis clasificadas como contráctiles a partir del parámetro discriminatorio Teager con percentiles p80-p100.

En concreto, para los parámetros espectrales, durante las fases 1 y 2 para las cuales los efectos del fármaco son mayores, se aprecia como disminuye la frecuencia ya que la actividad mioeléctrica del útero se reduce, elevándose de nuevo durante la fase 3, momento en el que va dejando de tener efecto el fármaco Atosiban. Es decir, durante estas dos fases, ocurre un desplazamiento de la PSD hacia las bajas frecuencias. Para los parámetros de complejidad, de igual forma, en las fases 1 y 2 se aprecia un aumento de la complejidad para las pacientes de parto inminente, lo que indica que las contracciones se vuelven más irregulares y desorganizadas bajo el efecto del fármaco. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo, a partir de las 48h, la señal se vuelve de nuevo más organizada y regular, signo de que se acerca el trabajo de parto.

4.3. ESTUDIO DE RATIOS DE LOS PARÁMETROS ENTRE VENTANAS CONTRÁCTILES Y BASALES

Como ya se ha explicado anteriormente, el objetivo del estudio de los cambios entre zonas de actividad contráctil y basal consiste en encontrar un ratio de variabilidad para cada parámetro a partir de las medianas de las ventanas clasificadas como contráctiles y basales a partir del parámetro Teager para el registro de cada paciente.

Cabría esperar que en las pacientes de parto inminente las contracciones tuvieran características más diferentes a los tramos basales que las pacientes de parto no inminente. Con esto se quiere decir que cuando las pacientes se encuentran alejadas del parto, los parámetros de los tramos contráctiles y basales serán parecidos, pero cuando la cercanía al parto se aproxime, a priori, cabe esperar que las características de los tramos de contracción y basal puedan diferir más. Es por esta razón por la que se espera que las pacientes de parto no inminente presenten ratios más cercanos a la unidad que las pacientes de parto inminente.

Cabe destacar que, a pesar de no ser el objetivo del estudio principal, se ha extraído para qué parámetros se producen diferencias estadísticamente significativas en el ratio para mujeres cuyo parto tiene lugar en un periodo inferior o igual a 7 días de las que paren más allá de los 7 días desde el registro, ya que podría proporcionar una información complementaria con capacidad discriminadora entre grupos que permita analizar de forma conjunta con los resultados obtenidos previamente.

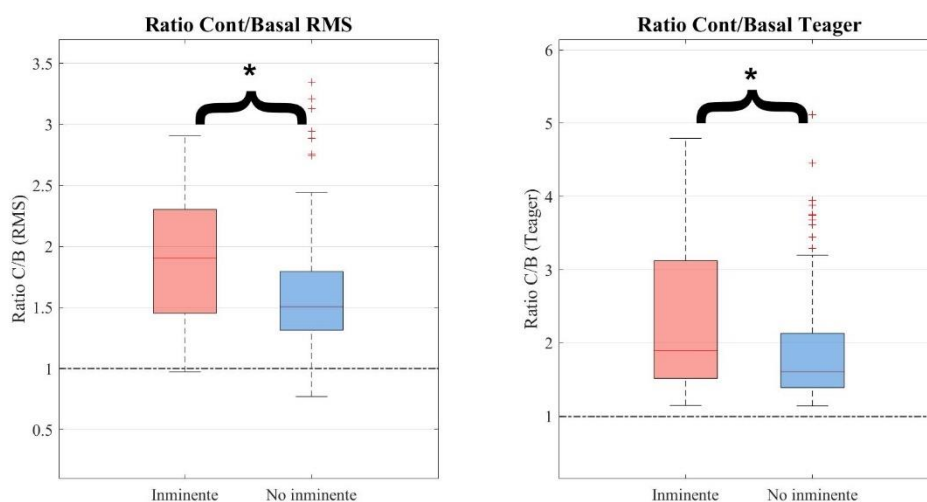


Figura 44. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros RMS (izquierda) y Teager (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

El valor eficaz, o RMS, se trata de un parámetro temporal para el que se obtiene que la variabilidad entre las zonas contráctiles y las basales en pacientes de parto inminente es mayor que para las pacientes de parto no inminente. Este resultado es coherente, ya que dicho

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

parámetro es directamente proporcional a la amplitud de la señal y, con la cercanía al parto, la amplitud de la señal en las contracciones aumenta y la de basal no debería verse muy afectada.

Por otro lado, el parámetro Teager presenta una dependencia directamente proporcional con la amplitud y la frecuencia. Es por ello que muestra una mediana de dicho parámetro superior para las pacientes con parto inminente respecto de la mediana para mujeres de parto no inminente. Cabe destacar que en el estudio del apartado anterior este parámetro presentaba medianas inferiores en partos inminentes que no inminentes, probablemente por el efecto de fármaco tocolítico y la composición de la base de datos en términos de la fase de terapia en el momento del registro. Sin embargo, parece que la ‘normalización’ de los valores en contracción por los de basal en cada sujeto compensa ese efecto y los resultados son acordes a lo esperado i.e. mayor energía relativa en contracción cuando el parto es inminente.

Se consigue obtener una buena capacidad discriminadora entre grupos de pacientes con ambos parámetros, ya que existen diferencias estadísticamente significativas entre mujeres de parto cercano y lejano.

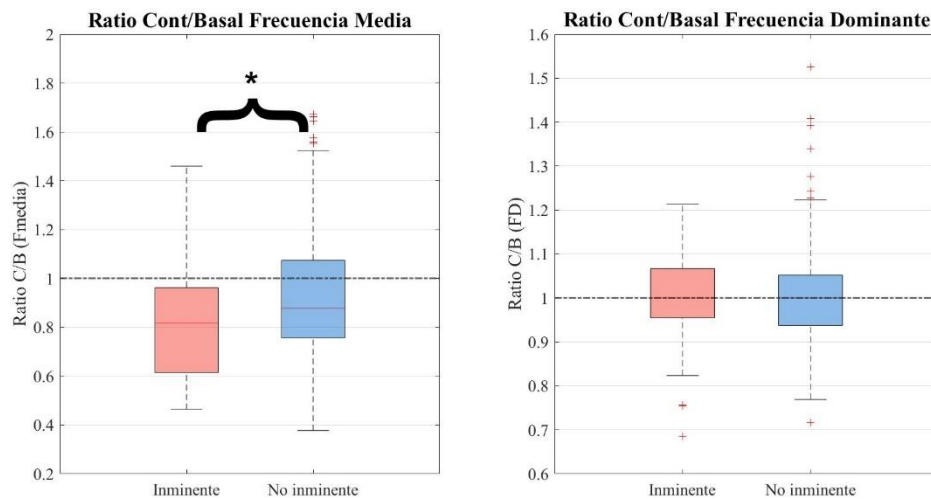


Figura 45. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Frecuencia Media (izquierda) y Frecuencia Dominante (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

Pasando al análisis en el dominio de la frecuencia, en cuanto a la frecuencia media, el ratio para pacientes de parto no inminente es más cercano a la unidad que para las pacientes de parto inminente, lo que indica que las componentes espectrales en zonas contráctiles y basales son más parecidas. De forma coherente con los resultados previos obtenidos para la frecuencia media, se observa que los ratios para ambos grupos son inferiores a 1 debido que la frecuencia media en las zonas basales es mayor que en las ventanas de análisis de contracción. Además, la frecuencia de la contracción en pacientes de parto inminente decae respecto de pacientes alejadas del parto debido al efecto del Atosiban bajo el cual se encuentran estas primeras. Teniendo en cuenta que el parámetro se ha computado bajo estas condiciones, la frecuencia media presenta capacidad discriminadora entre grupos.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

La frecuencia dominante muestra unas medianas de los ratios prácticamente iguales a la unidad, lo cual quiere decir que dicho parámetro en las ventanas basales y de contracción adquiere valores similares tanto para pacientes de parto inminente como de parto no inminente. Acordemente a los resultados previos, la frecuencia máxima en el rango de frecuencias [0.2-1] Hz se obtiene para la FWL, la cual es común para ambos grupos de pacientes. Es por ello por lo que no aporta capacidad discriminatoria entre cercanía y lejanía la parto.

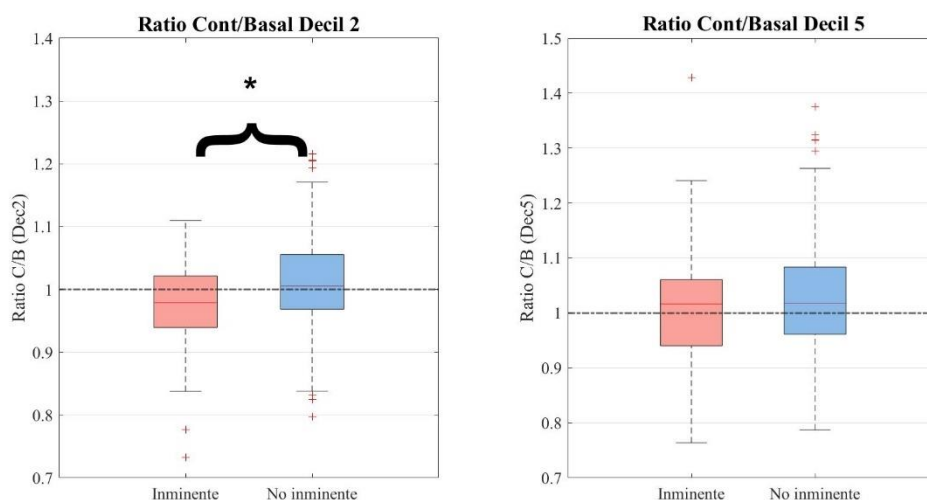


Figura 46. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Decil 2 (izquierda) y Decil 5 (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

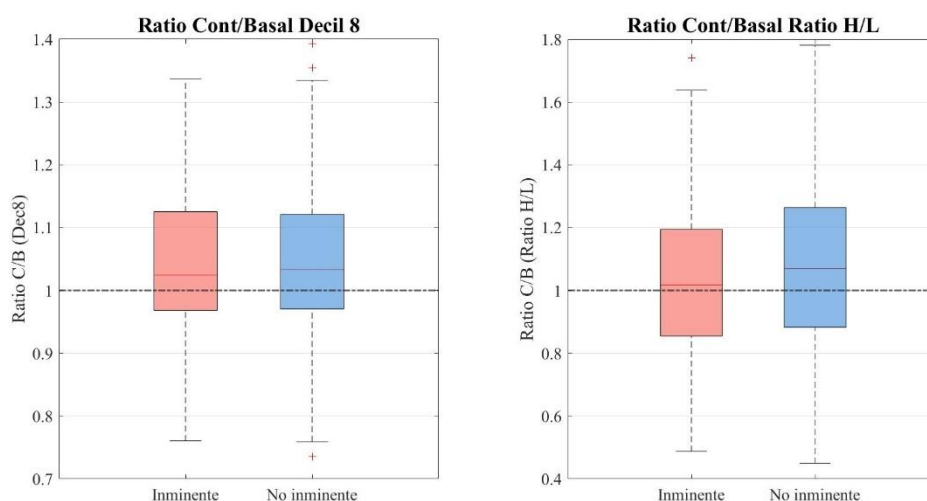


Figura 47. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Decil 8 (izquierda) y Ratio H/L (derecha).

Analizando conjuntamente la *Figura 46* y la *Figura 47*, se puede decir que, a excepción del decil 2, el resto de los parámetros presentan medianas más cercanas a la unidad para las pacientes

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

de parto inminente que las pacientes de parto no inminente, lo que quiere decir que las componentes espectrales de las zonas contráctiles y las basales son más parecidas. Este hecho podría ser producido por efecto del fármaco tocolítico administrado a las pacientes con APP en el momento del registro, como se ha explicado anteriormente.

En cuanto al decil 2, los tramos contráctiles y basales son más parecidos entre ellos para las pacientes de parto no inminente, mientras que, para las pacientes de parto inminente, las ventanas de contracción presentan valores del segundo decil inferiores que en las ventanas basales.

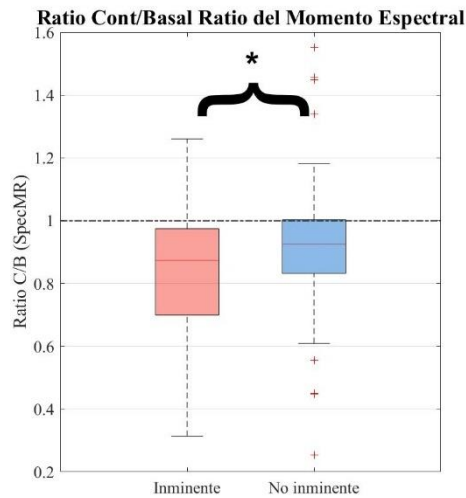


Figura 48. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Ratio del Momento Espectral (izquierda) y Entropía Espectral (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

Las ventanas de análisis de contracción y basal del “Spectral Moment Ratio” presentan mayor grado de similitud en los parámetros de ordenación y complejidad en mujeres de parto no inminente que en pacientes de parto inminente, ya que la mediana de los ratios se encuentra más cercana a la unidad. Sin embargo, en el momento en el que se aproxima el parto, las contracciones mostrarán características más diferentes a los tramos basales que cuando el parto aún es lejano. Este parámetro presenta diferencias estadísticamente significativas entre grupos, lo cual lo hace buen distintivo entre ambos tipos de pacientes.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

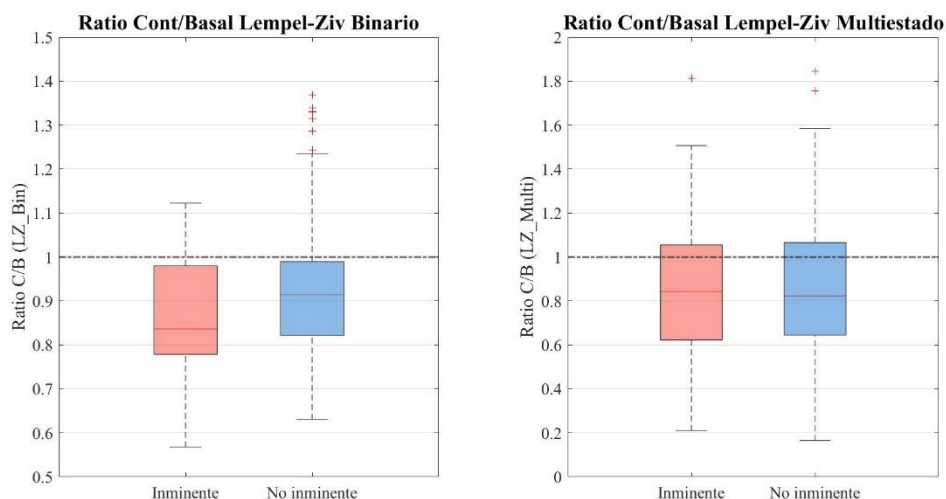


Figura 49. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Lempel-Ziv Binario (izquierda) y Lempel-Ziv Multiestado (derecha).

Con el parámetro Lempel-Ziv entramos en el estudio de los resultados obtenidos para parámetros de complejidad. Para el binario se obtiene un ratio más cercano a la unidad para las pacientes de parto no inminente, mientras que para las pacientes de parto inminente, las ventanas de contracción alcanzan valores inferiores a las basales ya que su grado de complejidad es inferior, es decir, su señal en las series temporales es más regular por la coordinación de la actividad mioeléctrica. Para el multiestado, se observa que la mediana que resulta es ligeramente superior y más cercana a la unidad para las pacientes de parto inminente que para las de parto no inminente: en ambos grupos el ratio contracción y basal son bastante diferentes a 1 pero sin aportar capacidad discriminativa entre ellos. De hecho, ninguno de los ratios computados a partir de los parámetros de Lempel-Ziv presenta diferencias estadísticamente significativas entre grupos de pacientes, por lo que se puede decir que no aporta capacidad discriminativa.

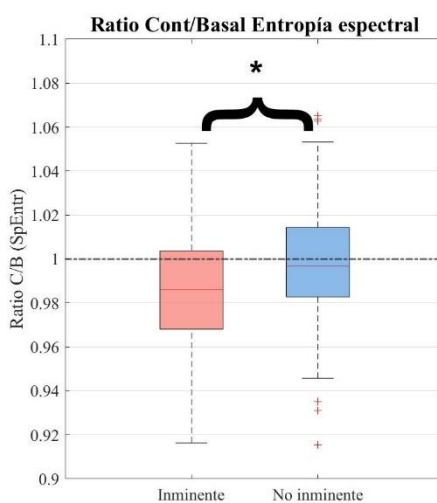


Figura 50. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Ratio

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

del Momento Espectral (izquierda) y Entropía Espectral (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

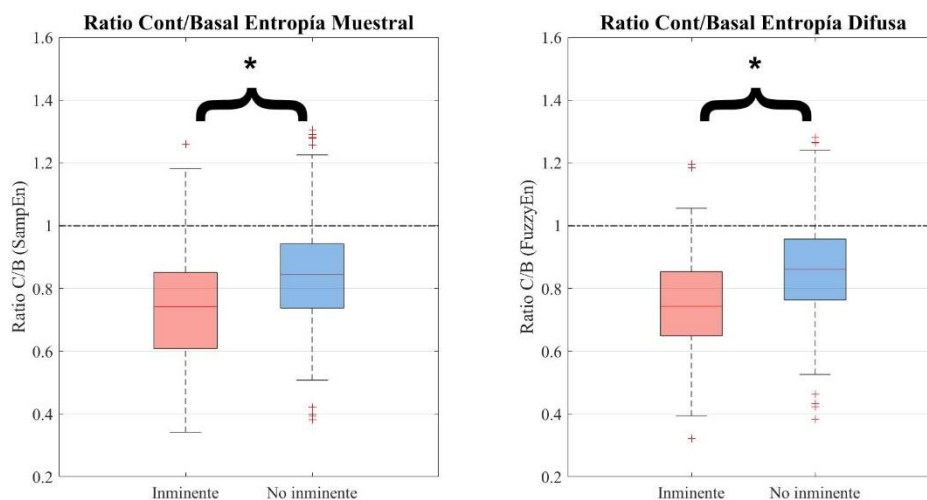


Figura 51. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros Entropía Muestral (izquierda) y Entropía Difusa (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

Si se analizan conjuntamente la *Figura 50* y la *Figura 51* debido a su naturaleza similar y porque los resultados obtenidos son parecidos, se puede observar que para los tres casos sucede lo que ha venido ocurriendo en la mayoría de los parámetros estudiados: los tramos de contracción y basal presentan mayor grado de similitud en los parámetros de ordenación y complejidad en pacientes lejanas al parto que en pacientes cercanas al parto, ya que la mediana de los ratios se aproxima en mayor medida a la unidad. Por otro lado, las pacientes próximas al trabajo de parto muestran unas contracciones con una mayor regularidad y ordenación por coordinación de la actividad mioeléctrica de útero como ocurre con el parámetro Lempel-Ziv binario, y por ello, la mediana de los valores para las pacientes de parto inminente alcanza valores inferiores que las pacientes de parto no inminente.

Merece la pena resaltar que los tres parámetros objeto de estudio presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos, lo cual las hace buenas discriminadoras de ambos tipos de pacientes.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

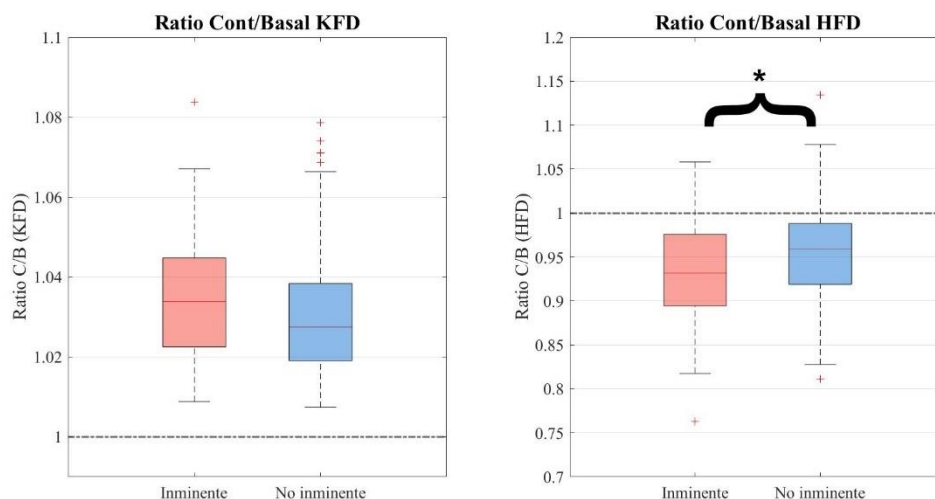


Figura 52. Ratio de las medianas de las ventanas de contracción y basal para cada registro entre pacientes de parto inminente (rojo) y pacientes de parto no inminente (azul) para los parámetros KFD (izquierda) y HFD (derecha). Los asteriscos y llaves indican diferencias estadísticamente significativas entre grupos con un p-valor de 0.05.

Tanto los parámetros KFD como HFD presentan, al igual que en los casos anteriores un mayor nivel de semejanza entre actividad contráctil y basal en pacientes de parto no inminente. Además, para este último parámetro, se consiguen diferencias significativas entre los registros asociados a partos inminentes de los no inminentes.

5. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos con este trabajo sugieren que, para discernir entre parto inminente y no inminente, de los dos parámetros discriminatorios estudiados – RMS y Teager -, se obtiene una mayor capacidad discriminatoria con Teager para percentiles p80-p100 (ventanas de análisis contráctiles) y p5-p30 (ventanas de análisis basales). Además, la caracterización de la señal de EHG con la definición de ventanas contráctiles y basales a partir de ciertos rangos de percentiles de un parámetro discriminatorio como lo es Teager, es capaz de ofrecer una capacidad discriminatoria de los registros de mujeres embarazadas con APP entre pacientes con parto inminente y no inminente, por lo que se puede decir que cuenta con un alto potencial segregador.

En líneas generales, resaltar que los resultados apuntan a que el número de parámetros obtenidos para discriminar entre grupos de pacientes es mayor con la valoración independiente en basal y contracción que en el estudio del registro global.

Parámetros como el valor eficaz (RMS) y energía Teager, a pesar de que no se logran diferencias estadísticamente significativas entre mujeres con APP que darán a luz de forma inminente ($TTD \leq 7$) y no inminente ($TTD > 7$) para cada uno de los tramos (contracción y basal) estudiados de forma independiente, sí que ofrece una buena capacidad discriminatoria en cuanto a grupos de pacientes se refiere cuando se comparan los ratios contracción/basal computados para cada sujeto de los dos grupos.

Por otro lado, los parámetros espectrales, a pesar de que muestran un desplazamiento hacia las bajas frecuencias en mujeres de parto inminente, al contrario de lo que cabría esperar, presentan buena capacidad discriminadora entre grupos de pacientes con APP, ya que se han identificado diferencias estadísticamente significativas en las ventanas de contracción (Dec2, Dec8 y SMR con el parámetro discriminatorio Teager; y Fmedia con Teager y RMS). Las tendencias contrarias obtenidas en los parámetros del dominio espectral a las que se esperaría en un estado fisiológico normal de APP puede deberse a que las pacientes se encuentran en unas condiciones clínicas en las que se les ha administrado una terapia tocolítica para detener el PP, de forma que estos parámetros se ven influenciados en gran medida por el fármaco cuando las mujeres se presentan en el hospital con signos de prematuridad. Cabe destacar que el empleo de Atosiban como fármaco tocolítico para retrasar el trabajo de parto aporta una fuente de variabilidad en la señal que se ha de tener en cuenta ya que afecta sobre todo a las componentes espectrales de la señal.

Finalmente, las técnicas de estudio no lineal fundamentadas en medidas de complejidad y regularidad resultan ser las más convenientes en el contexto clínico de APP que se está tratando. Estos parámetros son los que ofrecen una caracterización más robusta en el análisis de registros electrohisterográficos para discriminar la inminencia del parto en pacientes con APP. Se consigue discriminar entre grupos con ventanas de contracción (LZ_Bin, LZ_Multi con Teager, SampEn, FuzzyEn, SpEntr, HFD) y con ventanas basales (LZ_Bin, para SampEn, FuzzyEn y SpEntr con RMS, y con KFD).

Los ratios que relacionan la actividad contráctil con la basal aportan información sobre la variabilidad para cada parámetro a partir de las medianas de dichas ventanas de análisis. Para todos los casos, salvado el parámetro ratio H/L, se muestra que la actividad contráctil presenta características más similares a la actividad basal en pacientes de parto no inminente. De esta forma son las pacientes de parto inminente las que muestran características de la actividad contráctil más diferenciadas de la actividad basal. Por otro lado, el estudio de los parámetros (RMS, Teager, Fmedia, Dec2, SMR, SampEn, FuzzyEn, SpEntr, HFD) que presentan diferencias significativas entre grupos de pacientes adquiere una gran relevancia ya que podría emplearse como parámetros discriminatorios como tal.

6. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

La falta de éxito ante la detención de la actividad contráctil uterina en mujeres con APP cuando se les administra el fármaco tocolítico Atosiban provoca que puedan tener lugar partos inminentes. El poder segregador entre grupos de pacientes con un parto que tiene lugar en un tiempo inferior o igual a 7 días, de las pacientes de partos más lejanos puede ser optimizado en futuros estudios si se salvan las limitaciones que han ido surgiendo a lo largo del presente trabajo.

En primer lugar, es necesario considerar que este estudio es el primero en plantear la caracterización de la zona basal como indicadora de la cercanía al parto. Es por esta razón por la que la discriminación entre pacientes de parto inminente de las pacientes de parto no inminente en base a los tramos basales es controvertida ya que no está estudiada, de forma que

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

los resultados obtenidos no se pueden contrastar con literatura existente. La interpretación de estas zonas basales es complicada, pero a pesar de ello, se obtienen algunos parámetros característicos de dichos tramos como Teager, Lempel-Ziv Binario y KFD, los cuales presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Por otro lado, el Atosiban, entendido como una fuente de variabilidad, puede limitar la discriminación de las pacientes en función de la proximidad al parto debido a que las diferencias estadísticamente significativas obtenidas para las ventanas de análisis deberían ser interpretadas considerando la notable variación de la mediana y de la dispersión por efecto del fármaco tocolítico. Sobre todo, estos cambios adquieren una mayor notoriedad en los parámetros espectrales ya que la PSD experimenta un desplazamiento hacia las bajas frecuencias en las mujeres de parto cercano.

El estudio completo por fases del fármaco tocolítico no ha resultado posible debido a la reducida o nula muestra de pacientes con desenlace del embarazo de forma inminente que se encontraran en fase 0 o 4 en el momento del registro, las cuales serían las que no se verían afectadas por efecto del Atosiban. Por esta razón, la escasa muestra existente se desestimó por resultar poco representativa. Aun así, la población disponible sí que ha hecho posible un acercamiento a dicho análisis, el cual da a entender los resultados previamente explicados de alteraciones en las características sobre todo espectrales en mujeres de parto cercano. Futuros estudios deben considerar realizar la comparativa en base a la fase de Atosiban en la que se encuentre la paciente en el momento del registro con el fin de alcanzar unas conclusiones más rotundas sobre la robustez de los parámetros en cuanto a la caracterización de la señal para la discriminación entre grupos de pacientes.

Finalmente se puede decir que con este estudio se abren posibles nuevas líneas de investigación futuras para intentar lograr y mejorar la caracterización, no solo en base a los tramos contráctiles, sino también a los tramos basales en función de la fase del fármaco tocolítico en la que se encuentren las pacientes en el momento del registro en las condiciones clínicas habituales de APP.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] “Esquema del aparato reproductor femenino.” [Online]. Available: <https://www.saludmedicinas.com.mx/mujer/salud-femenina/esquema-del-aparato-reproductor-femenino>. [Accessed: 10-Dec-2020].
- [2] O. Rigol and O. Rigol, *Recuento anatómico y fisiológico del aparato reproductor*. Editorial Ciencias Médicas.2004.
- [3] E. M. Morales, “Fisiología de la contracción uterina.” [Online]. Available: <https://es.slideshare.net/emoralesmedrano/fisiologia-contraccin-uterina>. [Accessed: 26-Jan-2021].
- [4] MediSur, “Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo.” [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000500011. [Accessed: 10-Dec-2020].
- [5] J. A. C. Octava and C. Ralph, *Manual de Obstetricia y Ginecología*, VIII Edici. Universidad Católica Pontificia de Chile, 2017.
- [6] C. Rabotti, M. Mischi, and J. van Laar, “Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals.” [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/5271855_Estimation_of_internal_uterine_pressure_by_joint_amplitude_and_frequency_analysis_of_electrohysterographic_signals. [Accessed: 12-Dec-2020].
- [7] M. A. Celeste Villa-Abrille Director Ernesto Aiello Codirector Horacio E Cingolani Asesora Académica Dra Angela Grassi de Gende, “Modulación del intercambiador Na^{+}/Ca^{2+} de miocitos cardíacos mediante la vía autocrina AngII/ET.”
- [8] A. I. T. Navarro, “Desarrollo de herramientas de análisis de electrohisterográficas para el estudio de la respuesta mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto.” Universitat Politècnica de València. Departamento de Ingeniería Electrónica - Departament d’Enginyeria Electrònica, 2018.
- [9] G. J. Pérez, “Canales de potasio activados por calcio : Aspectos de su regulación y papel fisiológico en la función uterina.” Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1995.
- [10] M. Yoshino, S. Y. Wang, and C. Y. Kao, “Sodium and calcium inward currents in freshly dissociated smooth myocytes of rat uterus,” *J. Gen. Physiol.*, vol. 110, no. 5, pp. 565–577, Nov. 1997.
- [11] J. Alberola Rubio and A. Perales Marín Francisco Javier García Casado Dra Gema Prats Boluda, “Estudio electrofisiológico del útero humano durante el embarazo a partir de registros no invasivos del electrohisterograma,” 2017.
- [12] C. A. Benalcazar Parra, “Caracterización y utilidad de la electromiografía uterina en diferentes escenarios obstétricos: partos inducidos y estimación de presión intrauterina,” Universitat Politècnica de València, Sep. 2020.
- [13] F. L. Garcia Conti, “Endocrinología del embarazo, parto, puerperio y lactancia,” *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.*, vol. 29, no. 1, pp. 12–36, 1978.
- [14] A. del C. Real, “Aportación de la ecografía en la predicción del resultado de la inducción de parto,” 2020.
- [15] F. L. Garcia Conti, “Endocrinología Del Embarazo, Parto, Puerperio Y Lactancia,” *Rev. Colomb.*

- Obstet. Ginecol.*, vol. 29, no. 1, pp. 12–36, 1978.
- [16] R. Martín Pinto, “La iniciación del trabajo de parto y su control hormonal. Acción ocitócica del 17 α -estradiol y efecto inhibitorio de la progesterona,” 1965.
- [17] M. McLean and R. Smith, “Corticotrophin-releasing hormone and human parturition,” *Reproduction*, vol. 121, no. 4. Journals of Reproduction and Fertility Ltd, pp. 493–501, 2001.
- [18] M. McLean, A. Bisits, J. Davies, R. Woods, P. Lowry, and R. Smith, “A placental clock controlling the length of human pregnancy,” *Nat. Med.*, vol. 1, no. 5, pp. 460–463, 1995.
- [19] Emmanuel Ibarra, “Endocrinología en Ginecología I - Santiago Llamas by Bros.” .
- [20] N. Kaneshiro, “Edad gestacional.” [Online]. Available: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002367.htm>. [Accessed: 12-Dec-2020].
- [21] R. Artral Mittelmark, “Manejo del trabajo de parto normal - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales.” [Online]. Available: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/ginecología-y-obstetricia/trabajo-de-parto-y-parto-normales/manejo-del-trabajo-de-parto-normal>. [Accessed: 10-Dec-2020].
- [22] C. G. Naya, “Estudio de la actividad mioeléctrica uterina en mujeres con amenaza de parto prematuro. Énfasis en el efecto de las terapias tocolíticas.” Universitat Politècnica de València. Departamento de Ingeniería Electrónica - Departament d’Enginyeria Electrònica, 2020.
- [23] G. J. Hofmeyr and M. Singata-Madliki, “The second stage of labor,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 67. Bailliere Tindall Ltd, pp. 53–64, 01-Aug-2020.
- [24] D. K. Degbedzui and M. E. Yüksel, “Accurate diagnosis of term–preterm births by spectral analysis of electrohysterography signals,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 119, p. 103677, Apr. 2020.
- [25] M. L. Acosta-Calderón, A. G. Múnera-Echeverri, R. D. Manrique-Hernández, and E. M. Vázquez-Trespalcacios, “Maternal-fetal outcomes in pregnant women with World Health Organisation risk category III - IV in a tertiary care centre from 2006 to 2017,” *Rev. Colomb. Cardiol.*, vol. 27, no. 4, pp. 240–249, Jul. 2020.
- [26] O. M. de la S. (OMS), “Nacimientos prematuros,” 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. [Accessed: 17-Feb-2021].
- [27] Y. Yu, Z. Yang, L. Wu, Y. Zhu, and F. Guo, “Effectiveness and safety of atosiban versus conventional treatment in the management of preterm labor,” *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 59, no. 5, pp. 682–685, Sep. 2020.
- [28] L. R. López-Ocaña *et al.*, “Utilidad de una prueba cualitativa para la detección de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal como predictor de parto prematuro,” *Perinatol. y Reprod. Humana*, vol. 29, no. 4, pp. 136–142, Dec. 2015.
- [29] A. Lemancewicz *et al.*, “Early diagnosis of threatened premature labor by electrohysterographic recordings - The use of digital signal processing,” *Biocybern. Biomed. Eng.*, vol. 36, no. 1, pp. 302–307, Jan. 2016.
- [30] E. Reyna-Villasmil *et al.*, “Cervical length or bishop score in prediction of imminent preterm delivery in symptomatic patients,” 2019.
- [31] L. R. López-Ocaña *et al.*, “Utilidad de una prueba cualitativa para la detección de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal como predictor de parto prematuro,” *Perinatol. y Reprod. Humana*, vol. 29, no. 4, pp. 136–142, Dec. 2015.
- [32] J. Ramón *et al.*, “Parto inminente. Atención a la madre y neonato.”
- [33] M. P. Clara Murillo, Teresa Cobo, Silvia Ferrero, Júlia Ponce, “Protocolo: cerclaje uterino.” Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona, Barcelona, p. 10, 2018.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

- [34] N. Singh *et al.*, "Prevention of preterm birth: Proactive and reactive clinical practice-are we on the right track?," *Placenta*, vol. 98. W.B. Saunders Ltd, pp. 6–12, 01-Sep-2020.
- [35] J. M. Dodd, R. M. Grivell, C. M. O'Brien, T. Dowswell, and A. R. Deussen, "Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 10. John Wiley and Sons Ltd, 31-Oct-2017.
- [36] D. Nápoles Méndez, "Los tocolíticos en el parto pretérmino: un dilema actual," *Medisan*, pp. 5062–5078, 2013.
- [37] D. María, E. Ortiz Ruiz, M. Eréndira, O. Ruiz, Á. M. Labrador, and R. Ayala Yáñez, "Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino," 2010.
- [38] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, "Fármacos uteroinhibidores (tocolíticos)." p. 12, 2012.
- [39] S. Acevedo Gallegos *et al.*, "Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en restricción del crecimiento intrauterino. Revisión sistemática," *Perinatol. y Reprod. Humana*, vol. 32, no. 3, pp. 118–126, Sep. 2018.
- [40] R. Gomez *et al.*, "A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: A risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 192, no. 3, pp. 678–689, Mar. 2005.
- [41] J. Peng *et al.*, "Evaluation of electrohysterogram measured from different gestational weeks for recognizing preterm delivery: a preliminary study using random Forest," *Biocybern. Biomed. Eng.*, vol. 40, no. 1, pp. 352–362, Jan. 2020.
- [42] A. Hernández-Martínez, M. Molina-Alarcón, A. I. Pascual-Pedreño, A. B. Baño-Garnés, O. Redondo-González, and J. Gómez-Salgado, "Predictive validity of bishop and burnett scores for vaginal delivery modified by parity," *An. Sist. Sanit. Navar.*, vol. 40, no. 3, pp. 351–360, 2017.
- [43] D. Nápoles Méndez, "Evaluación del cérvix anteparto: importancia práctica en obstetricia," *Medisan*, pp. 838–848, 2013.
- [44] D. M. Contreras, M. A. Riani, J. A. P. Wulff, and J. Di Muro, "Cervicometría ecografica como indicador determinante en la inducción del trabajo de parto con misoprostol," 2016. [Online]. Available: http://www.revperinatologia.com/images/6_Cervicometría_ecografica_como_indicador_determinante.pdf. [Accessed: 23-Mar-2021].
- [45] P. Kuć, A. Lemancewicz, P. Ludański, M. Kretowska, and T. Ludański, "Total matrix metalloproteinase-8 serum levels in patients labouring preterm and patients with threatened preterm delivery," *Folia Histochem. Cytobiol.*, vol. 48, no. 3, pp. 366–370, 2010.
- [46] R. Romero *et al.*, "Metabolomics in premature labor: a novel approach to identify patients at risk for preterm delivery," *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 23, no. 12, pp. 1344–1359, Dec. 2010.
- [47] A. María, C. Calle, and R. De Tema, "Predicción de trabajo de parto pretérmino espontáneo."
- [48] S. Donahue, "Monitorización fetal," in *Toma de Decisiones en Anestesiología*, Elsevier, 2008, pp. 424–425.
- [49] M. Calveiro Hermo, "Frecuencia de registros cardiotocográficos sugerentes de pérdida de bienestar fetal y su relación con los resultados perinatales en un hospital de tercer nivel."
- [50] M. Faura Poy Médico Residente Ginecología Obstetricia, "Registro cardiotocográfico," 2009.
- [51] E. Osse, "Fisiología del motor y canal blando." [Online]. Available: <https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/respecialidades/r-ginecologia-y-obstetricia?id=1631>. [Accessed: 26-Jan-2021].

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

- [52] "MedlinePlus Enciclopedia Médica: Cardiotocografía." [Online]. Available: <http://www.funsepa.net/medlineplus/spanish/ency/article/003405.htm>. [Accessed: 10-Dec-2020].
- [53] J. Escalante-Gaytán, C. G. Esquivel-Arizmendi, C. I. Ledesma-Ramírez, A. C. Pliego-Carrillo, M. T. García-González, and J. J. Reyes-Lagos, "Usefulness of the electrohysterography in the clinical field as a technique for uterine monitoring: A literature review," *Ginecología y Obstetricia de México*, vol. 87, no. 1. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, pp. 46–59, 01-Jan-2019.
- [54] J. J. Reyes-Lagos *et al.*, "Phase Entropy Analysis of Electrohysterographic Data at the Third Trimester of Human Pregnancy and Active Parturition," *Entropy*, vol. 22, no. 8, p. 798, Jul. 2020.
- [55] C. G. E. Arizmendi, "Acoplamiento entre la frecuencia cardíaca materna y la actividad eléctrica uterina durante la presencia y ausencia del trabajo de parto," Toluca, México, 2019.
- [56] J. Mas-Cabo, G. Prats-Boluda, Y. Ye-Lin, J. Alberola-Rubio, A. Perales, and J. Garcia-Casado, "Characterization of the effects of Atosiban on uterine electromyograms recorded in women with threatened preterm labor," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 52, pp. 198–205, Jul. 2019.
- [57] A. R. Fuchs, F. Fuchs, P. Husslein, and M. S. Soloff, "Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 150, no. 6, pp. 734–741, Nov. 1984.
- [58] N. Tezuka, M. Ali, K. Chwalisz, and R. E. Garfield, "Changes in transcripts encoding calcium channel subunits of rat myometrium during pregnancy," *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.*, vol. 269, no. 4 38-4, 1995.
- [59] R. E. Garfield *et al.*, "Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour," in *Human Reproduction Update*, 1998, vol. 4, no. 5, pp. 673–695.
- [60] H. Leitich, C. Egarter, A. Kaider, M. Hoblagschwandtner, P. Berghammer, and P. Husslein, "Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: A meta-analysis," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 180, no. 5, pp. 1169–1176, 1999.
- [61] J. Garcia-Casado, Y. Ye-Lin, G. Prats-Boluda, J. Mas-Cabo, J. Alberola-Rubio, and A. Perales, "Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: A review," *Physiological Measurement*, vol. 39, no. 2. Institute of Physics Publishing, 26-Feb-2018.
- [62] J. Mas-Cabo *et al.*, "Robust Characterization of the Uterine Myoelectrical Activity in Different Obstetric Scenarios," *Entropy*, vol. 22, no. 7, p. 743, Jul. 2020.
- [63] "Gesta – Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería." [Online]. Available: <http://ci2b.webs.upv.es/portfolio/gesta/>. [Accessed: 12-Dec-2020].
- [64] F. Giner, A. Directoras, G. Prats, B. Yiyao, and Y. Lin, "Caracterización de la actividad mioeléctrica uterina durante la inducción del parto. Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Diseño."
- [65] A. Sierra García, "Caracterización de la respuesta mioeléctrica uterina en inducciones mecánicas del parto mediante registros electrohisterográficos," Universitat Politècnica de València, Sep. 2020.
- [66] M. Lucovnik *et al.*, "Progesterone treatment for the prevention of preterm birth," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 90, no. 10. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1057–1069, 01-Oct-2011.
- [67] R. E. Garfield, W. L. Maner, L. B. MacKay, D. Schlembach, and G. R. Saade, "Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 193, no. 1, pp. 23–29, Jul. 2005.
- [68] L. Alfonso Mendoza Tascón, D. Isabel Claros Benítez, L. Isabel Mendoza Tascón, M. Deyfilia Arias Guatibonza, and C. Bibiana Peñaranda Ospina, "Artículo Especial Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro," 2016.

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

- [69] M. Coloma Escribano, "Análisis de la aplicación de un protocolo de amenaza de parto prematuro en el hospital universitario de canarias 2009-2014," 2016.
- [70] C. Rabotti, M. Mischi, and J. O. E H van Laar, "Low-complexity intrauterine pressure estimation using the Teager energy operator on electrohysterographic recordings," *Physiol. Meas.*, vol. 35, p. 1215, 2014.
- [71] J. D. Echeverry and Á. Á. Orozco, "Análisis de la densidad espectral de potencia en registros MER," *Sci. Tech.*, vol. 1, no. 1, pp. 123–126, Jan. 2007.
- [72] A. Molina Picó, *Caracterización de medidas de regularidad en señales biomédicas. Robustez a outliers*. 2014.
- [73] B. A. Medina and R. Alvarez López, "Caracterización de Señales EEG mediante Wavelet Packet y Entropía Difusa para Tareas de Imaginación Motora," *Ingeniería*, vol. 22, no. 2, p. 226, May 2017.
- [74] I. A. Rezek and S. J. Roberts, "Stochastic complexity measures for physiological signal analysis," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 45, no. 9, pp. 1186–1191, Sep. 1998.
- [75] S. Fernández Fraga and J. R. Mondragón, "Compatison of Higuchi, Katz and multiresolution box-counting fractal dimension algorithms for EEG waveform signals based on event-related potentials."
- [76] T. Otsu and G. Taniguchi, "Kolmogorov–Smirnov type test for generated variables," *Econ. Lett.*, vol. 195, p. 109401, Oct. 2020.
- [77] Joaquín Amat Rodrigo, "Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon." [Online]. Available: https://www.cienciadedatos.net/documentos/18_prueba_de_los_rangos_con_signo_de_wilcoxon. [Accessed: 30-Jan-2021].
- [78] C. Wild, "The Wilcoxon Rank-Sum Test," 1997.
- [79] R. E. Garfield and W. L. Maner, "Physiology and electrical activity of uterine contractions," *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 18, no. 3. Elsevier Ltd, pp. 289–295, 2007.

PRESUPUESTO

1. NECESIDAD DE PRESUPUESTO

En el proyecto que ha constituido el presente Trabajo de Final de Grado (TFG) se han visto implicados una serie de recursos, los cuales tienen asociados unos costes que deben ser considerados y que se resumen en el siguiente apartado.

2. COSTES PARCIALES

Los costes de los recursos anteriormente mencionados se pueden seccionar en 3 costes parciales diferentes: los asociados a la mano de obra, los costes del *software* y los del *hardware*.

Mencionar que la base de datos empleada en el presente TFG no se incluye en el presupuesto ya que no se generó específicamente para este trabajo. Su coste total y amortización parcial para este estudio serían muy difíciles de valorar con exactitud, a pesar de que ha supuesto un requisito de partida para poder desarrollar el análisis.

2.1. CUADRO DE PRECIOS: MANO DE OBRA

Los costes de la mano de obra se relacionan con el personal que ha participado en el TFG. En este caso, se compone de los tutores, considerados como ingenieros biomédicos Senior, los cuales supervisan y guían el desarrollo del proyecto, y la ingeniera biomédica Junior, quien realiza el trabajo en sí. El coste parcial del personal se rige en función de las horas dedicadas, así como del sueldo pertinente.

A los tutores se les asigna el sueldo que les pertenece por trabajar en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B), que asciende a 30€/h. En cuanto a la ingeniera biomédica Junior, se le supone un coste de 20€/h.

Finalmente, toda esta información queda recogida en la *Tabla 1*.

Tabla 6: Cuadro de precios de la mano de obra.

N.º	Código	Descripción	Precio (€/h)	Horas	Total
1	MO.IBS	Ingeniero Biomédico Senior	30	30	900,00 €
2	MO.IBS	Ingeniera Biomédica Senior	30	30	900,00 €
3	MO.IBJ	Ingeniera Biomédica Junior	20	300	6.000,00 €
TOTAL					7.800,00€

El coste asociado a la mano de obra alcanza un total de **siete mil ochocientos euros**.

2.2. CUADRO DE PRECIOS: SOFTWARE

Los costes del *software* son los debidos a la licencia adquirida por la Universitat Politècnica de

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

València para que sus estudiantes puedan acceder a las aplicaciones de forma gratuita. Para este TFG únicamente se ha necesitado la licencia de *MATLAB* y del paquete de *Microsoft Office 365*. Los precios de dichas licencias teniendo en cuenta que el TFG se ha venido desarrollando a lo largo de año y medio, se recogen en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Cuadro de precios del software.

N.º	Código	Descripción	Precio	Cant.	Periodo de amortización	Intervalo amortizado	Total
1	SW.MAT	Licencia de estudiante de MATLAB R2019b	800,00 €	1	1 año	1,5 años	1.200,00 €
2	SW.MO365	Licencia de estudiante de Microsoft Office 365	202,80 €	1	1 año	1,5 años	304,20 €
TOTAL							1.504,20€

El coste asociado al *software* alcanza un total de **mil quinientos cuatro euros con veinte céntimos**.

2.3. CUADRO DE PRECIOS: HARDWARE

En cuanto al *hardware* que se ha utilizado, únicamente se considera el ordenador portátil con procesador i7 de la ingeniera biomédica Junior con el cual ha realizado todo el trabajo y su posterior redacción. El ordenador se espera que tenga una vida útil de 8 años. Sus costes se resumen en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Cuadro de precios del hardware.

N.º	Código	Descripción	Precio	Cant.	Periodo de amortización	Intervalo amortizado	Total
1	HW.PC	Ordenador personal	1099,00 €	1	8 años	1,5 años	206,06 €
TOTAL							206,06 €

El coste asociado al *hardware* alcanza un total de **doscientos cuarenta y tres euros con cincuenta y seis céntimos**.

3. COSTES TOTALES

El coste total de la ejecución se compondrá de la suma de los costes parciales de personal, *hardware* y *software*. A este coste de ejecución material se le tendrán que añadir los gastos generales y el beneficio industrial, que suponen un 13% y un 6% respectivamente del coste de

Análisis de las diferencias en parámetros de electrohisterograma, de tramos basales y contráctiles, entre partos inminentes y lejanos de mujeres con amenaza de parto prematuro

ejecución.

Finalmente, se obtiene el presupuesto neto a partir del anterior presupuesto bruto con el cómputo del 21% del IVA, todo ello incluido en la *Tabla 4*.

Tabla 4: Cuadro de precios totales.

Descripción	Total
Coste de mano de obra	7.800,00 €
Coste del <i>software</i>	1.504,20 €
Coste del <i>hardware</i>	206,06 €
Coste de ejecución total	9.510,26 €
Gastos generales (13%)	1.236,33 €
Beneficio industrial (6%)	570,62 €
Presupuesto bruto	11.317,21 €
IVA (21%)	2.376,61 €
Presupuesto neto total	13.693,82 €

Finalmente, el presupuesto del proyecto asciende a un total de **TRECE MIL SEISCIENTOS NOVENTA Y TRES CON OCHENTA Y DOS CÉNTIMOS**.