



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN TECNOLOGÍAS
PARA LA SALUD Y EL BIENESTAR

**Caracterización y utilidad de la electromiografía
uterina en diferentes escenarios obstétricos: partos
inducidos y estimación de la presión intrauterina**

AUTOR:

CARLOS ANTONIO BENALCAZAR PARRA

DIRECTORES DE LA TESIS:

DR. JAVIER GARCIA CASADO

DRA. GEMA PRATS BOLUDA

VALENCIA 2020

Agradecimientos

Son varias las personas que han contribuido en el proceso y conclusión de este trabajo, a las que deseo dedicar unas palabras de agradecimiento

A la Dr. Gema Prats Boluda, por darme la oportunidad de trabajar en el grupo de investigación en el cual conocí a grandes personas que me enseñaron y motivaron día a día en el desarrollo de este proyecto. Por su paciencia y dedicación para resolver todas las dudas que se encontraron durante este gran camino.

Al Dr. Francisco Javier García Casado, por su gran liderazgo en el grupo de investigación, quien día a día me motivaba a seguir adelante dedicándole su valioso tiempo a la consecución de los objetivos propuestos en la presente tesis. Por todas sus aportaciones que dieron lugar a grandes mejoras y a su paciencia para resolver dudas.

A la Dr. Yiyao Ye Lin por sus enseñanzas de procesamiento de señales biomédicas que me motivaron en gran parte para elegir esta área de investigación en el cual aplique mucho de los conceptos aprendidos. A su gran participación y aportaciones en la investigación y que considero como una tutora más para el desarrollo de la presente tesis doctoral.

Al personal clínico detrás de los registros realizados en el servicio de Ginecología y Obstetricia de la Fe, que sin su valiosa aportación no hubiese sido posible el desarrollo y la obtención de los resultados de la presente tesis doctoral.

A mi madre que fue la persona, que desde siempre me ha motivado a superarme en los estudios. Sin ella probablemente no hubiese llevado a cabo este proyecto.

A mi esposa, quien me acompañó pacientemente en este camino y que ha sido fundamentalmente la persona que me ha dado ánimos para superar las principales dificultades que me he encontrado en el camino.

A mi hijo que es mi alegría y razón de ser

A todos mis amigos y familiares que constantemente me preguntaban por mi progreso.

Muchas gracias a todos Uds. Sin Uds. no hubiese sido posible.

Resumen

La monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y de la actividad uterina es una práctica clínica habitual para obtener información del estado del feto durante el embarazo y el parto. Para la monitorización de la dinámica uterina tradicionalmente se han empleado técnicas como la tocodinamometría (TOCO) y la medida de la presión intrauterina mediante catéter. Sin embargo, ambas técnicas presentan limitaciones que hacen que se requiera la búsqueda de otras alternativas. En este sentido para solventar los problemas relacionados con estas técnicas se plantea el registro de la señal electrohisterográfica (EHG) como una alternativa para monitorizar de forma precisa y no invasiva la actividad mioeléctrica uterina. De hecho, la técnica ha sido ampliamente estudiada en diferentes condiciones obstétricas como es el caso de la predicción del parto prematuro y en la detección de contracciones de parto; y unos pocos en la predicción del éxito de la inducción del parto y en la estimación de la presión intrauterina.

La inducción del parto es una práctica habitual en obstetricia donde los facultativos pretenden estimular las contracciones uterinas mediante el uso de agentes mecánicos o farmacológicos con objeto de desencadenar un parto vaginal. Sin embargo, no todas las inducciones terminan en un parto vaginal, asociándose a un aumento de la tasa de cesáreas, con sus implicaciones de aumento en el riesgo sobre la salud materna y fetal y los sobrecostos económicos asociados. Por ello, uno de los grandes retos al que el personal médico se enfrenta cuando se induce el parto es saber si la inducción va a ser exitosa o no para planificar mejor el trabajo de parto, mejorar el bienestar materno y fetal y reducir los costos sanitarios. Conocer el estado del cérvix puede dar una idea de si una mujer es más propensa a desarrollar un parto vaginal o no. El método más común para evaluar el estado del cérvix es mediante el índice Bishop, sin embargo, este método es subjetivo y tiene poca reproducibilidad. A pesar de que el registro EHG ha demostrado que aporta información relevante sobre las propiedades bioeléctricas del útero, existen pocos estudios sobre la respuesta mioeléctrica uterina a los medicamentos empleados en la inducción del parto que puedan servir como herramienta de ayuda en la predicción del resultado de la inducción del parto. En la presente tesis se abordó este problema mediante dos objetivos generales: 1) caracterizar la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del parto a partir de registros EHG y 2) desarrollar y valorar

sistemas de ayuda al diagnóstico para predecir el éxito de inducción del parto en base a los parámetros de EHG (lineales y no lineales) junto con los parámetros obstétricos habituales.

Para el primer objetivo, se obtuvieron registros de EHG en 72 mujeres en trabajo de parto postérmino con gestación única (singleton) a las que se les indicó por prescripción facultativa, la inducción del parto en el Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia. Se registró media hora antes de la administración del fármaco y otras 4h tras ella. Se segmentaron las contracciones de cada registro y se extrajeron parámetros temporales, espectrales y de no linealidad para generar una base de datos de parámetros de la señal EHG, y posteriormente, realizar un análisis de la respuesta electrofisiológica del útero a los fármacos empleados en la inducción (misoprostol y dinoprostona). Se consideró como inducción exitosa, desde un punto de vista farmacológico, aquella en que la mujer alcanza la fase activa del parto. Los resultados mostraron aumentos estadísticos significativos y sostenidos con respecto al período basal para la amplitud, frecuencia media, índice de actividad uterina (UAI) y Teager, después de 60 minutos para las inducciones exitosas en el grupo de mujeres que recibieron misoprostol. Mientras que, la duración, amplitud, número de contracciones y UAI mostraron aumentos estadísticamente significativos para las inducciones exitosas en el grupo de mujeres que recibieron dinoprostona, después de 120 minutos. Además, diferencias estadísticamente significativas y sostenidas entre inducciones exitosas y fallidas se encontraron solo en el grupo de mujeres que recibieron misoprostol para el parámetro Teager ($1.43 \cdot 10^5 \pm 1.45 \cdot 10^5 \mu V^2$ vs. $0.40 \cdot 10^5 \pm 0.26 \mu V^2 \cdot 10^5$ después de 240 minutos). Esto no se observó en las mujeres que recibieron dinoprostona, probablemente debido a la farmacocinética más lenta de este medicamento. Estos resultados revelaron que EHG podría ser útil para una predicción de inducción exitosa en las primeras etapas de la inducción, especialmente cuando se usa misoprostol. ·

Para el segundo objetivo primero se aumentó la base de datos de registros (un total de 115 mujeres) y se diseñaron sistemas predictores del éxito de la inducción del parto mediante técnicas de *machine learning* valorando su capacidad predictora. Los sistemas de predicción se crearon para clasificar tres escenarios: 1) Mujeres inducidas que alcanzaron la fase activa del parto versus pacientes que no lo lograron, 2) mujeres que alcanzaron la fase activa de parto y que presentaron parto vaginal versus pacientes que alcanzaron la fase activa del parto y que presentaron parto por cesárea y 3) parto vaginal

vs parto por cesárea. Para el escenario 3, también se propuso como alternativa un sistema de predicción en 2 pasos consistente en la conexión en cascada de los sistemas desarrollados para los escenarios 1 y 2.

Se utilizaron diferentes tipos de conjuntos de características para diseñar y entrenar los sistemas de predicción basados en redes neuronales artificiales: Set_1: características obstétricas, Set_2: características EHG y Set_3: características obstétricas y de EHG. Las características de EHG superaron a las características obstétricas tradicionales en todos los escenarios. El uso del Set_3 mejoró ligeramente los resultados alcanzados por el Set_2, alcanzando valores promedio de exactitud de alrededor del 85% en los sistemas predictores del escenario 1 y 2. Los sistemas de predicción del escenario 3 dieron como resultado una capacidad predictiva baja (exactitud <71%). El sistema de predicción del escenario 3 con el enfoque de 2 pasos (cascada de los clasificadores del Escenario 1 y el Escenario 2) arrojó valores de exactitud superiores al 80% cuando se utilizaron las características de EHG. Estos resultados mostraron que el EHG puede usarse potencialmente para predecir la inducción exitosa del parto y supera al uso de las características obstétricas tradicionales. El uso clínico de este sistema de predicción ayudaría a mejorar el bienestar materno-fetal y optimizar los recursos hospitalarios.

Por otra parte, en la presente tesis también se abordó el registro EHG como una técnica no invasiva para la estimación de la presión intrauterina. La actividad eléctrica de las células musculares uterinas es responsable directa de la generación de la contracción mecánica del útero por lo que la señal mioeléctrica uterina está temporalmente correlacionada con las contracciones uterinas. Por ello, diversos estudios previos han intentado estimar la señal IUP a partir de parámetros extraídos de la señal EHG. A pesar de estos esfuerzos, existen limitaciones no abordadas específicamente en dichos estudios como es el caso de la gran variabilidad entre pacientes. Además, dichos estudios intentan estimar la señal de presión minimizando el error respecto de la señal de presión muestra a muestra sin tener en cuenta otro tipo de optimizaciones, como es el caso de parámetros clínicamente relevantes como la máxima presión de contracción y el tono. En la presente tesis se propuso mejorar la estimación de presión uterina reportada en la literatura mediante un enfoque de interés clínico y abordando la problemática de la variabilidad entre pacientes. Para este objetivo se propuso primero mejorar los métodos disponibles actualmente para la estimación de IUP mediante el análisis de diferentes anchos de banda de señal EHG y diferentes longitudes de ventana para el cálculo de los parámetros de

EHG. Posteriormente, se diseñaron modelos para la estimación de IUP, utilizando diferentes tipos de criterios de optimización: optimización de la estimación muestra a muestra de la señal de presión, de máxima presión de contracción y del tono basal. Para cada criterio de optimización, se desarrollaron modelos individuales (mono-paciente) y globales (con el conjunto de pacientes). Finalmente, se abordó el problema de la variabilidad entre sujetos mediante el desarrollo de algoritmos adaptativos para mejorar la exactitud de las estimaciones de IUP derivadas de los modelos globales.

Los resultados de este trabajo señalan que el mejor método de estimación, a partir de un modelo global (generalizable), se logró empleando el parámetro Teager computado en el ancho de banda 0.34-1Hz y la longitud óptima de la ventana fue de 30 segundos, logrando un valor RMSe de 9.52 ± 2.57 mmHg sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en este parámetro en los anchos de banda y tamaños de ventana analizados. Por eso se optó por el parámetro Teager como estimador de la señal IUP, se escogió el ancho de banda más amplio (0.2-1Hz) y se eligió un tamaño de ventana de 30s para ser consistentes con trabajos previamente publicados en la literatura.

Los resultados obtenidos de las estimaciones realizadas con diferentes criterios de optimización mostraron que la estimación basada en una optimización muestra a muestra de la señal de presión obtenida con un modelo global estima con exactitud la señal IUP (SCe= 14.61 ± 5.60 mmHg) y el tono (TPe= 7.80 ± 5.15 mmHg), pero proporciona una estimación pobre de la máxima presión de las contracciones (MPe= 29.17 ± 13.09 mmHg). En cambio, el modelo de estimación propuesto para la máxima presión pudo mitigar esta limitación (MPe= 15.13 ± 5.24 mmHg). Los modelos adaptativos desarrollados superaron los modelos globales, proporcionando un mejor balance para estimar la señal continua de IUP, el tono y la máxima presión. Los modelos de estimación de IUP basados en EHG propuestos en la presente tesis permiten una monitorización no invasiva de la actividad uterina más precisa y, por lo tanto, una mejor evaluación del progreso del parto y del bienestar materno y fetal.

Resum

El monitoratge de la freqüència cardíaca fetal i de l'activitat uterina és una pràctica clínica habitual per a obtenir informació de l'estat del fetus durant l'embaràs i el part. Per a la monitoratge de la dinàmica uterina tradicionalment s'hi han emprat tècniques com la tocodinamometria (TOCO) i la mesura de la pressió intrauterina per mitjà de catèter. No obstant això, ambdues tècniques presenten limitacions que fan que es requereixi la busca d'altres alternatives. En este sentit per a resoldre els problemes relacionats amb estes tècniques es planteja el registre del senyal electrohisterogràfica (EHG) com una alternativa per a monitorar de forma precisa i no invasiva l'activitat mioelèctrica uterina. De fet, la tècnica ha sigut àmpliament estudiada en diferents condicions obstètriques com és el cas de la predicció del part prematur i en la detecció de contraccions de part; i uns pocs en la predicció de l'èxit de la inducció del part i en l'estimació de la pressió intrauterina.

La inducció del part és una pràctica habitual en obstetrícia on els facultatius pretenen estimular les contraccions uterines per mitjà de l'ús d'agents mecànics o farmacològics a fi de desencadenar un part vaginal. No obstant això, no totes les induccions acaben en un part vaginal, associant-se a un augment de la taxa de cesàries, amb les seues implicacions d'augment en el risc sobre la salut materna i fetal i els sobre costos econòmics associats. Per això, un dels grans reptes a què el personal metge s'enfronta quan s'indueix el part és saber si la inducció serà exitosa o no per a planificar millor el treball de part, millorar el benestar matern i fetal i reduir els costos sanitaris. Conèixer l'estat del cèrvix pot donar una idea de si una dona és més propensa a desenvolupar un part vaginal o no. El mètode més comú per a avaluar l'estat del cèrvix és per mitjà de l'índex Bishop, no obstant això, aquest mètode és subjectiu i té poca reproductibilitat. Malgrat el registre EHG ha demostrat que aporta informació de relleu sobre les propietats bioelèctriques de l'úter, hi ha pocs estudis sobre la resposta mioelèctrica uterina als medicaments emprats en la inducció del part que puguen servir com a ferramenta d'ajuda en la predicció del resultat de la inducció del part. En la present tesi s'aborda este problema per mitjà de dos objectius generals: 1) caracteritzar la resposta electrofisiològica uterina als fàrmacs d'inducció del part a partir de registres EHG i 2) desenvolupar i valorar sistemes d'ajuda al diagnòstic per a predir l'èxit d'inducció del part basant-se en els paràmetres d'EHG (lineals i no lineals) junt amb els paràmetres obstètrics habituals.

Per al primer objectiu, s'obtingueren registres d'EHG en 72 dones en treball de part postterme amb gestació única a les que se'ls va indicar per prescripció facultativa la inducció del part en l'Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Es registrà mitja hora abans de l'administració del fàrmac i altres 4h després d'ella. Es van segmentar les contraccions de cada registre i es van extraure paràmetres temporals, espectrals i de no linealitat per a generar una base de dades de paràmetres del senyal EHG, i posteriorment, realitzar una anàlisi de la resposta electrofisiològica de l'úter als fàrmacs emprats a la inducció (misoprostol i dinoprostone). Es va considerar com a inducció exitosa, des d'un punt de vista farmacològic, aquella en què la dona aconsegueix la fase activa del part. Els resultats van mostrar augments estadístics significatius i sostinguts respecte al període basal per a l'amplitud, freqüència mitjana, índex d'activitat uterina (UAI) i Teager, després de 60 minuts per a les induccions exitoses en el grup de dones que van rebre misoprostol. Mentre que, la duració, amplitud, nombre de contraccions i UAI van mostrar augments estadísticament significatius per a les induccions exitoses en el grup de dones que van rebre dinoprostone, després de 120 minuts. A més, diferències estadísticament significatives i sostingudes entre induccions reeixides i fallides es van trobar només en el grup de dones que van rebre misoprostol per al paràmetre Teager ($1.43 \cdot 10^5 \pm 1.45 \cdot 10^5 \mu V^2$ vs. $0.40 \cdot 10^5 \pm 0.26 \mu V^2 \cdot 10^5$ després de 240 minuts). Açò no es va observar en les dones que van rebre dinoprostone, probablement a causa de la farmacocinètica més lenta d'aquest medicament. Aquests resultats van revelar que EHG podria ser útil per a una predicció d'inducció reeixida en les primeres etapes de la inducció, especialment quan s'usa misoprostol.

Per al segon objectiu primer es va augmentar la base de dades de registres (un total de 115 dones) i es van dissenyar sistemes predictors de l'èxit de la inducció del part per mitjà de tècniques de machine learning valorant la seua capacitat predictora. Els sistemes de predicció es van crear per a classificar tres escenaris: 1) Dones induïdes que van aconseguir la fase activa del part versus pacients que no ho van aconseguir, 2) dones que van aconseguir la fase activa de part i que van presentar part vaginal versus pacients que van aconseguir la fase activa del part i que van presentar part per cesària i 3) part vaginal vs part per cesària. Per a l'escenari 3, també es va proposar com a alternativa un sistema de predicció en 2 passos consistent en la connexió en cascada dels sistemes desenrotllats per als escenaris 1 i 2.

Es van utilitzar diferents tipus de conjunts de característiques per a dissenyar i entrenar els sistemes de predicció basats en xarxes neuronals artificials: Set_1: característiques obstètriques, Set_2: característiques EHG i Set_3: característiques obstètriques i d'EHG. Les característiques d'EHG van superar a les característiques obstètriques tradicionals en tots els escenaris. L'ús del Set_3 va millorar lleugerament els resultats aconseguits pel Set_2, aconseguint valors mitjana d'exactitud del voltant del 85% en els sistemes predictors de l'escenari 1 i 2. Els sistemes de predicció de l'escenari 3 van donar com a resultat una capacitat predictiva baixa (exactitud <71%). El sistema de predicció de l'escenari 3 amb l'enfocament de 2 passos (cascada dels classificadors de l'Escenari 1 i l'Escenari 2) va presentar valors d'exactitud superiors al 80% quan es van utilitzar les característiques d'EHG. Aquests resultats van mostrar que l'EHG pot usar-se potencialment per a predir la inducció reeixida del part i supera a l'ús de les característiques obstètriques tradicionals. L'ús clínic d'aquest sistema de predicció ajudaria a millorar el benestar matern i fetal i a optimitzar els recursos hospitalaris.

D'altra banda, en la present tesi també es va abordar el registre EHG com una tècnica no invasiva per a l'estimació de la pressió intrauterina. L'activitat elèctrica de les cèl·lules musculars uterines és responsable directa de la generació de la contracció mecànica de l'úter pel qual el senyal mioelèctric uterí està temporalment correlacionat amb les contraccions uterines. Per això, diversos estudis previs han intentat estimar el senyal IUP a partir de paràmetres extrems del senyal EHG. Malgrat d'aquests esforços, hi ha limitacions no abordades específicament en els dits estudis com és el cas de la gran variabilitat entre pacients. A més, als esmenats estudis s'intenta estimar el senyal de pressió minimitzant l'error respecte del senyal de pressió mostra a mostra sense tindre en compte cap altre tipus d'optimitzacions, com és el cas de paràmetres clínicament rellevants com la màxima pressió de contracció i el to. En la present tesi es va proposar millorar l'estimació de pressió uterina reportada en la literatura per mitjà d'un enfocament d'interés clínic i abordant la problemàtica de la variabilitat entre pacients. Per a este objectiu es va proposar primer millorar els mètodes disponibles actualment per a l'estimació d'IUP per mitjà de l'anàlisi de diferents amples de banda de senyal d'EHG i diferents longituds de finestra per al càlcul dels paràmetres d'EHG. Posteriorment, es van dissenyar models per a l'estimació d'IUP, utilitzant diferents tipus de criteris d'optimització: optimització de l'estimació mostra a mostra del senyal de pressió, de màxima pressió de contracció i del to basal. Per a cada criteri d'optimització, es van

desenvolupar models individuals (mona- pacient) i globals (amb el conjunt de pacients). Finalment, es va abordar el problema de la variabilitat entre subjectes per mitjà del desenvolupament d'algoritmes adaptatius per a millorar l'exactitud de les estimacions d'IUP derivades dels models globals.

Els resultats d'este treball assenyalen que el millor mètode d'estimació, a partir d'un model global (generalitzable) es va aconseguir emprant el paràmetre Teager computat a l'ample de banda 0.34-1Hz i la longitud òptima de la finestra va ser de 30 segons, aconseguint un valor RMSe de 9.52 ± 2.57 mmHg sense trobar diferència estadísticament significativa en este paràmetre als amplex de banda i grandàries de finestra analitzats. Per això es va optar pel paràmetre Teager com a estimador del senyal d'IUP, es va triar l'amplada de banda més ampli (0.2-1Hz) i es va triar una grandària de finestra de 30s per a ser consistents amb treballs prèviament publicats en la literatura.

Els resultats obtinguts de les estimacions realitzades amb diferents criteris d'optimització van mostrar que l'estimació basada en una optimització mostra a mostra del senyal de pressió obtinguda amb un model global estima amb exactitud el senyal d'IUP (SCe= 14.61 ± 5.60 mmHg) i el to (TPe= 7.80 ± 5.15 mmHg), però proporciona una estimació pobra de la màxima pressió de les contraccions (MPe= 29.17 ± 13.09 mmHg). En canvi, el model d'estimació proposat per a la màxima pressió va poder mitigar esta limitació (MPe= 15.13 ± 5.24 mmHg). Els models adaptatius desenrotllats van superar els models globals, proporcionant un millor balanç per a estimar el senyal continu d'IUP, el to i la màxima pressió. Els models d'estimació d'IUP basats en EHG proposats en la present tesi permeten una monitoratge no invasiva de l'activitat uterina més precisa i, per tant, una millor avaluació del progrés del part i del benestar matern i fetal.

Abstract

Monitoring fetal heart rate and uterine activity is a common clinical practice to obtain information on the status of the fetus during pregnancy and labor. Techniques such as tocodynamometry (TOCO) and intrauterine pressure measurement by catheter have traditionally been used to monitor uterine dynamics. However, both techniques have limitations that require the search for other alternatives. In this sense, to solve the problems related to these techniques, the recording of the electrohysterographic signal (EHG) is proposed as an alternative to accurately and noninvasively monitor uterine myoelectric activity. In fact, the technique has been extensively studied under different obstetric conditions, such as the prediction of preterm labor and the detection of labor contractions; and a few in predicting the success of labor induction and in estimating intrauterine pressure.

Induction of labor is a common practice in obstetrics where physicians seek to stimulate uterine contractions by using mechanical or pharmacological agents in order to trigger a vaginal delivery. However, not all inductions end in a vaginal delivery, associated with an increase in the rate of cesarean sections, with its implications for increased risk on maternal and fetal health and the associated economic cost. For this reason, one of the great challenges that medical personnel face when inducing labor is knowing whether induction is going to be successful or not to better plan labor, improve maternal and fetal well-being, and reduce healthcare costs. Knowing the state of the cervix can give an idea of whether a woman is more likely to develop a vaginal delivery or not. The most common method of evaluating the state of the cervix is the Bishop score, however, this method is subjective and has little reproducibility. Despite the fact that the EHG registry has been shown to provide relevant information on the bioelectric properties of the uterus, there are few studies on the uterine myoelectric response to labor induction drugs that can serve as a tool to help predict the outcome of induction of labor. In the present thesis, this problem was addressed through two general objectives: 1) to characterize the uterine electrophysiological response to labor induction drugs from EHG records and 2) to develop and evaluate diagnostic aid systems to predict the success of labor induction based on EHG parameters (linear and nonlinear) along with the usual obstetric parameters.

For the first objective, EHG records were obtained in 72 women in post-term delivery with singleton pregnancy, who were indicated by facultative prescription, the induction of labor at the Hospital Universitari i Politècnic La Fe in Valencia. EHG was recorded half an hour before the administration of the drug and another 4 hours after it. The contractions of each record were segmented and temporal, spectral and non-linear parameters were extracted to generate a database of parameters of the EHG signal, and subsequently, to perform an analysis of the electrophysiological response of the uterus to the drugs used in induction (misoprostol and dinoprostone). From a pharmacological point of view, successful induction was considered if woman reaches the active phase of labor. The results showed significant and sustained statistical increases with respect to the baseline period for amplitude, mean frequency, uterine activity index (UAI) and Teager, after 60 minutes for successful inductions in the group of women who received misoprostol. While, the duration, amplitude, number of contractions and UAI showed statistically significant increases for successful inductions in the group of women who received dinoprostone, after 120 minutes. Furthermore, statistically significant and sustained differences between successful group and failure group were found only in the misoprostol group for the Teager parameter ($1.43 \pm 1.45 \cdot 10^5 \mu V^2$ vs. $0.40 \pm 0.26 \cdot 10^5 \mu V^2$ after 240 minutes). This was not observed in the group receiving dinoprostona drug, possibly due to the slower pharmacokinetics of this drug. These results revealed that EHG could be useful for a successful induction prediction in the early stages of induction, especially when misoprostol is used.

For the second objective, database was increased (a total of 115 women) and predictive systems for the success of labor induction were designed using machine learning techniques, evaluating their predictive capacity. Prediction systems were created to classify three scenarios: 1) Induced women who reached the active phase of labor versus patients who did not, 2) women who reached the active phase of labor and who had vaginal delivery versus patients who reached the phase of labor active labor and who presented a cesarean section and 3) vaginal delivery vs. cesarean delivery. For scenario 3, a 2-step prediction system consisting of cascading the systems developed for scenarios 1 and 2 was also proposed as an alternative.

Different types of feature sets were used to design and train prediction systems based on artificial neural networks: Set_1: obstetric features, Set_2: EHG features and Set_3: obstetric and EHG features. EHG features outperformed traditional obstetric features in

all scenarios. The use of Set_3 slightly improved the results achieved by Set_2, reaching average values of accuracy of around 85% in the predictive systems of scenario 1 and 2. The prediction systems of scenario 3 resulted in low predictive capacity (accuracy < 71%). The prediction system of scenario 3 with the 2-step approach (cascade of Classifiers from Scenario 1 and Scenario 2) yielded accuracy values greater than 80% when the EHG features were used. These results showed that EHG can potentially be used to predict successful induction of labor and outperforms the use of traditional obstetric features. The clinical use of this prediction system would help improve maternal-fetal well-being and optimize hospital resources.

On the other hand, in this thesis, EHG recording was also addressed as a non-invasive technique for estimating intrauterine pressure. The electrical activity of uterine muscle cells is directly responsible for the generation of mechanical contraction of the uterus, so the uterine myoelectric signal is temporarily correlated with uterine contractions. Therefore, several previous studies have attempted to estimate the IUP signal from parameters extracted from the EHG signal. Despite these efforts, there are limitations not specifically addressed in these studies, such as the great variability between patients. Furthermore, these studies try to estimate the pressure signal minimizing the error with respect to the pressure signal sample by sample without taking into account other optimizations, such as clinically relevant parameters such as maximum contraction pressure and tone. In the present thesis, it was proposed to improve the estimation of uterine pressure reported in the literature using an approach of clinical interest and addressing the problem of variability between patients. For this objective, it was first proposed to improve the currently available methods for estimating IUP by analyzing different EHG signal bandwidths and different window lengths for computation of EHG parameters. Subsequently, models for the estimation of IUP were designed, using different types of optimization criteria: optimization of the sample-to-sample estimation of the pressure signal, the maximum contraction pressure and the basal tone. For each optimization criterion, individual (single-patient) and global models (with the set of patients) were developed. Finally, the problem of variability between subjects was addressed through the development of adaptive algorithms to improve the accuracy of IUP estimates derived from global models.

The results of this work indicate that the best estimation method, based on a global (generalizable) model, was achieved using the Teager parameter computed in the

bandwidth 0.34-1Hz and the optimal window length was 30 seconds, achieving an RMSe value of 9.52 ± 2.57 mmHg without finding a statistically significant difference in this parameter in the bandwidths and window sizes analyzed. For this reason, the Teager parameter was chosen as the estimator of the IUP signal, the widest bandwidth was chosen (0.2-1Hz) and a size of 30s was chosen to be consistent with previously published works in the literature.

The results obtained of the estimations with different optimization criteria showed that the estimation based on a sample-to-sample optimization of the pressure signal obtained with a global model accurately estimates the IUP signal ($SPe = 14.61 \pm 5.60$ mmHg) and the tonus ($TPe = 7.80 \pm 5.15$ mmHg), but provides a poor estimate of the maximum pressure of contractions ($MPe = 29.17 \pm 13.09$ mmHg). In contrast, the estimation model proposed for maximum pressure was able to mitigate this limitation ($MPe = 15.13 \pm 5.24$ mmHg). The adaptive models developed outperformed the global models and provides a better balance error in estimating continuous IUP signal, tonus, and peak pressure. The EHG-based IUP estimation models proposed in this thesis allow more precise non-invasive monitoring of uterine activity and, therefore, a better evaluation of the progress of labor and of maternal and fetal well-being.

ÍNDICE

Agradecimientos	2
Resumen.....	3
Resum.....	7
Abstract	11
Capítulo 1: Estado del arte	25
1.1 El útero	26
1.1.1 Función y localización del útero	26
1.1.2 Anatomía del útero	26
1.1.3 Constitución interna del útero	28
1.1.4 Bases de la actividad contráctil uterina	29
1.1.4.1 Aspectos básicos de la contracción celular	29
1.1.4.2 Excitabilidad celular.....	30
1.1.4.2.1 Potencial de reposo.....	30
1.1.4.2.2 Potencial de acción	31
1.1.4.2.3 Propagación del potencial de acción	32
1.2 La gestación.....	33
1.2.1 Cambios fisiológicos durante la gestación	33
1.2.2 Contracciones uterinas.....	37
1.3 Parto.....	40
1.3.1 Fases del parto	40
1.3.2 Inicio y fin del trabajo de parto	43
1.4 Inducción del trabajo de parto.....	45
1.4.1 Causas para inducir el trabajo de parto	46
1.4.2 Maduración cervical	47
1.4.3 Éxito de la inducción del trabajo de parto	49
1.5 Monitorización de la dinámica uterina	51
1.5.1 Presión intra-uterina (IUP)	53
1.5.2 Tocodinamometría (TOCO)	55
1.5.3 Electrohisterografía (EHG).....	56
1.5.3.1 Características de la señal EHG	57
1.5.3.2 Evolución de las EHG- <i>bursts</i> durante el embarazo y el trabajo de parto.	59
1.5.3.3 Aplicaciones de los registros de EHG en obstetricia	61
1.5.3.4 EHG para la monitorización de la dinámica uterina.....	62

1.5.3.5	EHG para el estudio de la inducción del parto	64
Capítulo 2:	Justificación y objetivos.....	66
2.1	Problemática asociada a los registros de la actividad uterina en aplicación clínica ...	67
2.2	Objetivos generales.....	69
2.2.1	Objetivo general 1: Objetivos específicos	69
2.2.2	Objetivo general 2: Objetivos específicos	69
2.2.3	Objetivo general 3: Objetivos específicos	70
Capítulo 3:	Caracterización de la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del parto.	71
3.1	Introducción	72
3.2	Materiales y métodos	74
3.2.1	<i>Base de datos y protocolo de registro</i>	74
3.2.2	<i>Pre-procesado de la señal EHG</i>	77
3.2.3	<i>Segmentación de los trenes de pico de potencial de acción (EHG-burst)</i>	78
3.2.4	<i>Parametrización de las EHG-burst</i>	78
3.2.4.1	Parámetros temporales.....	79
3.2.4.2	Parámetros espectrales.....	80
3.2.4.3	Parámetros de complejidad y orden	82
3.2.5	<i>Cómputo de la evolución temporal de los parámetros</i>	84
3.2.6	<i>Análisis estadístico</i>	84
3.3	Resultados	86
3.3.1	<i>Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de misoprostol</i>	86
3.3.2	<i>Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de dinoprostona</i>	89
3.3.3	<i>Respuesta mioeléctrica uterina: misoprostol vs dinoprostona</i>	92
3.4	Discusión	94
3.4.1	<i>Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de misoprostol</i>	95
3.4.2	<i>Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de dinoprostona</i>	96
3.4.3	<i>Respuesta mioeléctrica uterina: misoprostol vs dinoprostona</i>	96
3.5	Conclusiones.....	98
Capítulo 4:	Predicción del éxito de la inducción del parto a partir del electrohisterograma uterino.	99
4.1	Introducción	100
4.2	Materiales y métodos	102
4.2.1	<i>Base de datos</i>	102
4.2.2	<i>Caracterización de la señal EHG</i>	103

4.2.3	<i>Balanceo de datos</i>	109
4.2.4	<i>Selección de características</i>	110
4.2.5	<i>Clasificadores</i>	113
4.2.6	<i>Medidas de rendimiento</i>	119
4.3	Resultados	122
4.4	Discusión	126
4.4.1	<i>Predicción de la fase activa del trabajo de parto</i>	126
4.4.2	<i>Predicción del parto vaginal tras alcanzar la fase activa del trabajo de parto</i>	126
4.4.3	<i>Predicción del parto vaginal</i>	127
4.5	Conclusiones.....	129
Capítulo 5: Diseño de estimadores de la presión intrauterina basados en el electrohisterograma (EHG) para la monitorización no invasiva del parto.....		130
5.1	Introducción	131
5.2	Materiales y métodos	133
5.2.1	<i>Base de datos y protocolo de registro</i>	133
5.2.2	<i>Procesamiento de señal</i>	134
5.2.3	<i>Modelos de regresión lineal</i>	137
5.2.3.1	Estimadores con optimización de la señal de presión	141
5.2.3.2	Estimadores con optimización de la máxima presión	142
5.2.3.3	Estimadores con optimización de la presión del tono basal	142
5.2.4	<i>Medidas de error</i>	143
5.3	Resultados	144
5.3.1	<i>Evaluación de parámetros óptimos para la estimación de la señal IUP basada en parámetros de EHG</i>	144
5.3.2	<i>Estimadores de la señal de presión intrauterina, máxima presión de contracción y tono para la monitorización no invasiva del parto</i>	147
5.3.2.1	Resultados de los errores de señal de presión de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina.....	149
5.3.2.2	Resultado de los errores en máxima presión de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina.....	150
5.3.2.3	Resultados de los errores en tono de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina	152
5.3.2.4	Resultado de los errores de estimación a partir de la señal TOCO.....	153
5.4	Discusión	156
5.4.1	<i>Evaluación de parámetros óptimos para la estimación de la señal IUP basada en EHG</i>	156

5.4.2	<i>Estimadores de la señal de presión intrauterina, máxima presión de contracción y tono para la monitorización no invasiva del parto.</i>	157
5.5	Conclusiones.....	162
Capítulo 6:	Conclusiones y líneas futuras	163
6.1	Caracterización de la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del parto a partir de registros EHG (Capítulo 3).....	164
6.2	Desarrollar y valorar sistemas de ayuda al diagnóstico para predecir el éxito de inducción del parto en base a los parámetros de EHG (lineales y no lineales) junto con los parámetros obstétricos habituales (Capítulo 4).	166
6.3	Desarrollar y valorar diferentes modelos de estimación de la presión intrauterina en base a registros de EHG en mujeres que se encuentran en periodo activo de parto (Capítulo 5). 169	
	Publicaciones derivadas de la presente tesis	171
	Bibliografía	173

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Corte sagital de la pelvis femenina [2]	26
Figura 2. Estructura anatómica del útero: vista anterior (arriba), vista anterior eliminando la mitad anterior (abajo). Figuras tomadas y modificadas de [3] y [4]	27
Figura 3. Aspecto molecular de la regulación de la contracción miocitaria. [7]	30
Figura 4. Registro de la actividad mecánica del útero (arriba) y registro de la actividad eléctrica (abajo) [16]	33
Figura 5. Transporte del óvulo fecundado en la trompa de Falopio [20]	34
Figura 6. Altura del útero durante la gestación [23]	35
Figura 7. Grados de maduración cervical [24]	36
Figura 8. Modelo de maduración del útero y el cérvix desde la concepción al parto [16]	37
Figura 9. Estructura tridimensional del útero de la mujer, editado de [26]	38
Figura 10. Registro IUP correspondientes a 600 segundos en paciente en trabajo activo de parto [Elaboración propia]	40
Figura 11. Fases del parto [19]	41
Figura 12. Etapas clínicas del trabajo de parto [19]	42
Figura 13. Parto vaginal [31]	44
Figura 14. Parto vaginal instrumentado [32]	44
Figura 15. Parto abdominal [33]	45
Figura 16. Maduración cervical con sonda Foley [19]	48
Figura 17. Maduración cervical con dilatador cervical [19]	48
Figura 18. Ilustración de las contracciones uterinas y sus parámetros, editado de [27]	52
Figura 19. Presión intrauterina: A) Catéter de presión [65], B) Registro IUP [63]	53
Figura 20. Métodos disponibles para la cuantificación de la actividad uterina [70]	54
Figura 21. Tocodinómetro: A) sensor, B) registro TOCO [16]	56
Figura 22. Electrohisterografía: A) Electrodo de superficie, B) Registro EHG [16]	57
Figura 23. Ondas rápidas de las EHG-burst: en rojo las EHG-burst y en negro las dos componentes de la onda rápida de las EHG-burst [78]	59
Figura 24. A la izquierda evolución de la energía espectral relativa media y a la derecha de la frecuencia pico de la FWH media (n=110), durante el embarazo [78]	61
Figura 25. Aplicaciones del análisis de EHG y tipos de parámetros utilizados para su caracterización	62
Figura 26. Cambio promedio en el índice EUM hasta 12 horas después de la aplicación de prostaglandina [96]	65
Figura 27. Población de estudio y distribución de los grupos para estudio de caracterización del éxito de la inducción del parto	75

Figura 28 Configuración de electrodos de superficie para obtener los registros de EHG monopolares (M1, M2). [110].....	76
Figura 29. Bioamplificador utilizado para captar la señal EHG.	77
Figura 30. Segmentación de contracciones en un registro de 20 minutos: En rojo contracciones segmentadas como analizables y en negro contracciones descartadas.....	78
Figura 31. Densidad espectral de potencia y sus límites para el computo de la ratio de energía de la alta frecuencia respecto de la baja frecuencia.	82
Figura 32. Ilustración de la obtención de las medianas de un parámetro (P) en ventanas de análisis de 30 minutos	84
Figura 33. Registros de EHG de dos pacientes que alcanzaron el periodo activo de parto después de la inducción del parto con A) misoprostol, B) dinoprostona [110]	86
Figura 34. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de misoprostol: G1S (inducciones exitosas); G1F (inducciones fallidas). [110].....	88
Figura 35. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de dinoprostona: G2S (inducciones exitosas); G2F (inducciones fallidas). [110]	91
Figura 36. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de éxito de misoprostol y dinoprostona: G1S (inducciones exitosas de misoprostol); G2S (inducciones exitosas de dinoprostona). Las ventanas de análisis con diferencias estadísticamente significativas se muestran con asterisco.....	93
Figura 37. Población de estudio y distribución de los grupos de los distintos escenarios	102
Figura 38. Representación de la gráfica de Poincaré aplicado a una contracción uterina (EHG-burst). [Elaboración propia]	108
Figura 39. Diagrama del método de selección de características con PSO[104]	113
Figura 40. Neurona como unidad básica en una red neuronal.[Elaboración propia]	114
Figura 41. Funciones de activación no lineales [147]	115
Figura 42. Estructura de una red neuronal. [Elaboración propia]	116
Figura 43. Esquema de los sistemas de predicción ($PS_{\text{ESCENARIO_SET}}$) obtenido para cada base de datos ($DB_{\text{ESCENARIO_SET}}$)	118
Figura 44. Diagrama del algoritmo propuesto para obtener los sistemas de predicción óptimos.	118
Figura 45. Curva ROC [152].....	120
Figura 46. Curvas ROC de los sistemas predictores de cada escenario. A: escenario 1, B: escenario 2 y C: escenario 3.....	124
Figura 47. Ejemplo representativo de pares de series utilizadas para los modelos de regresión lineal: IUP (n) -TE (n) para estimación de muestra a muestra (señal continua), A_{IUP} (n) - A_{TE} (n) estimación de máxima presión y $\text{Basal}_{\text{IUP}}$ (n) - Basal_{TE} (n) para estimación de tono basal. A_{IUP} y A_{TE} corresponden a los valores máximos de las contracciones en IUP y TE, respectivamente. $\text{Basal}_{\text{IUP}}$ y Basal_{TE} corresponden al percentil 5 en los 5 minutos anteriores a la amplitud máxima de la contracción [159]......	137
Figura 48. Diagrama del algoritmo adaptativo propuesto para la estimación del IUP.....	140

Figura 49. Ejemplo de 30 min de los registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y parámetro 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.....	145
Figura 50. Ejemplo de comparativa entre IUP medida y estimada con modelo individual y global a partir de los 3 parámetros calculados de EHG (Teager, primer momento no normalizado (UNFM) y RMS) utilizando el ancho de banda entre 0.2 y 1 Hz y una longitud de ventana de 30 s.....	145
Figura 51. Estimaciones de la señal IUP a partir de los diferentes modelos desarrollados: A) modelos señal de presión, B) modelos de máxima presión y C) modelos de tono. Los triángulos azules indican los picos máximos de contracción y las x rojas indica el tono de los 5 minutos anteriores a los picos máximos de contracción en el registro de IUP. [159].....	148
Figura 52. Valores medios de los errores de señal de presión para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.....	150
Figura 53. Valores medios de los errores en máxima presión para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.....	151
Figura 54. Valores medios de los errores en tono para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.	153
Figura 55. Ejemplo de 30 minutos de registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y el parámetro Teager calculado a partir de la señal de EHG [159].....	154
Figura 56. Estimación de IUP con modelo adaptativo de señal de presión a partir de EHG y registro TOCO [159].....	155

GLOSARIO

A

ANN

Redes neuronales artificiales
· 111, 114, 115

AUC

Área bajo la curva ROC · 48,
59, 67, 91, 118, 120, 121,
123, 124

C

Ca²⁺

ión calcio · 26, 27, 28

E

EHG-burst

Ráfagas de potencial de
acción asociadas a las
contracciones uterinas ·
53, 54, 55, 56, 57, 62, 66,
69, 70, 75, 76, 77, 79, 80,
81, 83, 84, 85, 86, 87, 91,
92, 95, 100, 101, 105

F

FCF

Frecuencia cardíaca fetal · 49

FD

Frecuencia dominante · 101,
106

FM

Frecuencia media · 77, 78,
84, 85, 87, 95

FuzzEn

Entropía difusa · 101, 106

FWH

Onda rápida de alta
frecuencia · 55, 57, 58, 77

FWL

Onda rápida de baja
frecuencia · 55, 56, 57, 77

G

G1F

Grupo de fracaso de
pacientes inducidas con
el fármaco misoprostol ·
71, 81, 82, 83, 84, 85, 86

G1S

Grupo de éxito de pacientes
inducidas con el fármaco
misoprostol · 71, 81, 82,
83, 84, 85, 86, 89, 90, 92

G2F

Grupo de fracaso de
pacientes inducidas con
el fármaco dinoprostona ·
71, 81, 82, 86, 87, 88, 89,
93

G2S

Grupo de éxito de pacientes
inducidas con el fármaco
dinoprostona · 71, 81, 82,
86, 87, 88, 89, 90

I

IC

Intervalo de confianza · 42,
43, 119, 120, 121, 122

IMC

índice de masa corporal · 52,
64, 71, 72, 73, 100, 106,
131

IUP

Presión intrauterina · 6, 7, 36,
50, 51, 54, 59, 60, 61, 64,
67, 74, 128, 129, 130,
132, 133, 134, 135, 138,
139, 140, 141, 142, 144,
145, 146, 147, 148, 149,
150, 151, 152, 153, 154,
155, 156, 157, 158, 159

K

K⁺

ión potasio · 27, 28

L

LZ

Lempel-Ziv · 80, 84, 86, 88,
89, 90, 100, 106

M

MPE

Error de presión máxima en
la estimación del IUP ·
140, 148, 149, 151, 152

N

Na⁺

ión sodio · 26, 27, 28

NCT

Número de contracciones
presentes en una ventana
de 30 minutos · 76, 84,
85, 86, 87, 88, 89, 90, 93,
94, 95

P

PAP

Período activo de parto · 71,
99, 116, 119, 120, 123,
124, 125, 126

PGE1

Prostaglandina E1 · 46

PGE2

Prostaglandina E2 · 46, 61,
62, 69

PS_{ESCENARIO_SET}

Sistema predictor de
determinado
"ESCENARIO" utilizando
las características de
determinado "SET" · 115,
116, 118

PSO

Optimización por enjambre
de partículas · 67, 109,
110, 164

R

RMSe

Error cuadrático medio · 60,
61, 141, 143, 144, 146,
147, 149, 154, 156

S

SampEn

Entropía muestral · 80, 84,
85, 86, 88, 89, 100, 106

SMOTE

Técnica de sobremuestreo
sintético del grupo
minoritario · 67, 94, 107,
108, 164

SpEn

Entropía espectral · 103, 106

T

TOe

Error de tono en la
estimación del IUP · 140,
149, 150, 151, 152

U

UAI

Índice de actividad uterina ·
77, 79, 84, 85, 87, 88, 89,
90, 93, 95

UNFM

Primer momento no
normalizado del espectro
de frecuencias · 60, 132,
133, 141, 143, 154

Capítulo 1: *Estado del arte*

1.1 El útero

1.1.1 Función y localización del útero

El útero es un órgano sexual reproductivo hueco sensible a las hormonas. El útero realiza múltiples funciones y juega un papel importante en la fertilidad y la maternidad. Este órgano puede cambiar de forma a medida que los músculos se tensan y se relajan para poder llevar al feto. Es el órgano de la gestación que se encarga de recibir el óvulo fecundado, asegurar su desarrollo durante el embarazo y su posterior expulsión una vez finalizado el periodo de madurez. Se encuentra situado en la pelvis femenina, en la línea media, entre la vejiga y el recto, por arriba de vagina y por debajo de las asas intestinales y el colon sigmoideo [1].

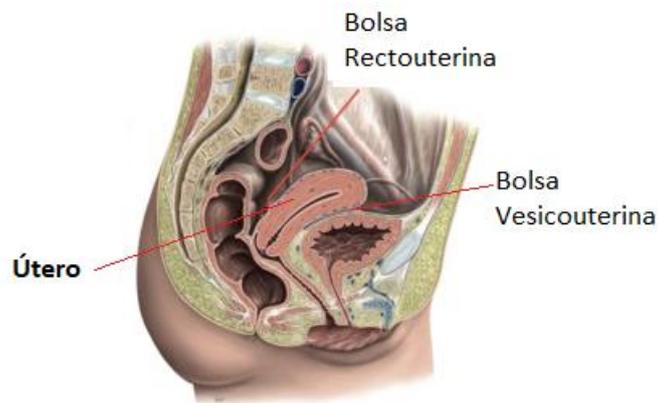


Figura 1. Corte sagital de la pelvis femenina [2]

1.1.2 Anatomía del útero

El útero se encuentra rodeado por tejido conectivo circunferencial llamado parametrio, que es la parte del peritoneo visceral que une al útero a las paredes de la pelvis. El peritoneo cubre el útero casi por completo, excepto la parte ventral del cuello uterino y forma 2 cavidades: ventralmente, la bolsa vesicouterina y, dorsalmente, la bolsa rectouterina o bolsa de Douglas [2] (Figura 1).

A cada lado del útero, el peritoneo se pliega sobre sí mismo y forma una doble capa llamada ligamento ancho. El útero consta de dos partes principales: Una porción triangular superior (el cuerpo) y una porción cilíndrica inferior (el cuello uterino o cérvix) que se proyecta hacia la vagina. De estas partes se pueden diferenciar 4 regiones: fondo, cuerpo, istmo y cérvix [3,4] (Figura 2)

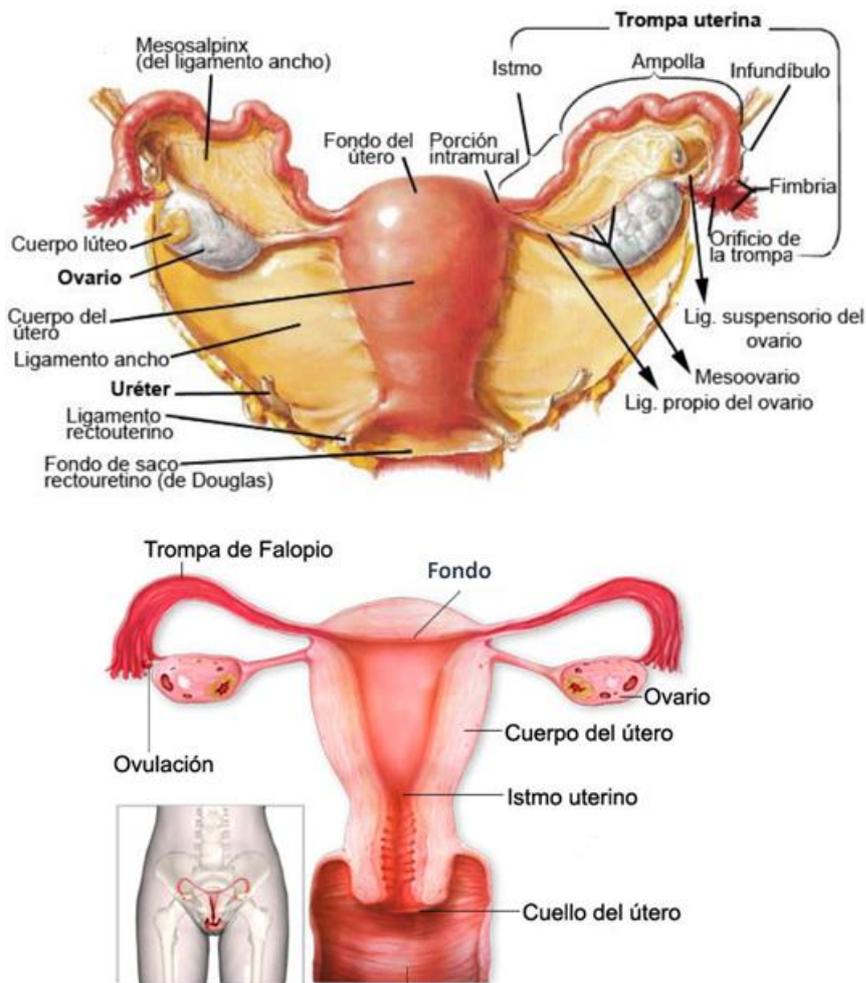


Figura 2. Estructura anatómica del útero: vista anterior (arriba), vista anterior eliminando la mitad anterior (abajo). Figuras tomadas y modificadas de [3] y [4]

- El fondo es la parte superior del cuerpo uterino a cuyos lados se abren las trompas uterinas. Durante la gestación, la altura del fondo uterino se incrementa progresivamente y refleja el crecimiento normal del feto.
- El cuerpo es la porción principal del útero, de forma aplanada y triangular. Constituye el segmento más activo del útero. El cuerpo de un útero nuligrávido mide de 6 a 8 cm de longitud, pesa en promedio 60 g y tiene una capacidad de 20 ml o menos. Se encarga de recibir el óvulo fecundado y facilitar su desarrollo y es el lugar donde se desarrolla la placenta. El miometrio, capa del medio y más gruesa del útero, está compuesto por capas longitudinales y circulares de músculo liso. Durante el embarazo, es capaz de estirarse para permitir el crecimiento y desarrollo del feto. Este aumento del miometrio se lleva a cabo tanto por

hipertrofia de las células existentes como por multiplicación celular. Además, es la capa que se contrae rítmicamente para dar lugar a la expulsión del bebé (producto) durante el parto. Por último, la capa serosa externa o perimetrio, es la capa que recubre externamente al útero. Es una fina membrana de tejido blando, elástico y plegable que cubre y protege al útero, facilitando el contacto entre el útero y los órganos abdominales adyacentes.

- El istmo es la porción intermedia, estrecha entre el cuerpo del útero y el cuello. Es de especial importancia obstétrica porque forma el segmento uterino inferior durante el embarazo, cuyo objetivo es recoger la fuerza contráctil del cuerpo uterino y dirigirla hacia el cuello [5]
- Por último, el cérvix constituye la parte inferior del útero extendiéndose al interior de la vagina y tiene la forma de un cilindro corto. Separa el útero de la vagina, y actúa de conducto para la sangre menstrual, los espermatozoides y el parto. Mide aproximadamente entre 20 y 30 mm de longitud. Está compuesto por tejido conectivo y contiene poco músculo. Después de la concepción, su función es mantener al feto seguro dentro del útero hasta el parto, cuando éste tiene que dilatarse para permitir la salida del producto.

1.1.3 Constitución interna del útero

La pared del cuerpo consta de tres capas de tejido: el endometrio, miometrio y el perimetrio. El endometrio es una mucosa que recubre la cavidad uterina, y ésta, se modifica constantemente en cada ciclo femenino, y finalmente se recambia luego de cada menstruación. Se compone de un epitelio simple cilíndrico, glándulas invaginantes y un estroma vascular de apoyo. Es rico en tejido conjuntivo y está altamente vascularizado. Esta capa se divide en una capa funcional, que se desgasta con las menstruaciones, y una capa basal, que sirve para regenerar la capa funcional después de cada menstruación. El miometrio, es una capa media constituida por tejido muscular liso, dispuesto en varias capas concéntricas que le dan la capacidad para dilatarse durante la gestación y luego contraerse para volver a tomar sus medidas tras el parto. Finalmente, está recubierto por una serosa llamada perimetrio.

La cavidad del cuello uterino, o conducto cervical, internamente está recubierto por una mucosa que forma pliegues oblicuos llamados pliegues palmeados. Esta mucosa está compuesta por un epitelio mucosecretor. Tanto el endometrio como la mucosa del

endocérvix se modifican a lo largo del ciclo sexual femenino, debido a la influencia de las hormonas de la reproducción.

1.1.4 Bases de la actividad contráctil uterina

1.1.4.1 Aspectos básicos de la contracción celular

El miometrio como cualquier otro músculo se contrae fácilmente cuando se estimula. La contractilidad uterina (actividad mecánica) es consecuencia directa de la actividad eléctrica subyacente en las células miometriales. Las contracciones en estas células ocurren en el sarcómero debido al deslizamiento de los filamentos finos actina y gruesos de miosina unos sobre otros. Al igual que con otros músculos lisos, el aumento del Ca^{2+} intracelular conduce al ciclo de los puentes cruzados de actina-miosina, la hidrólisis del ATP y la contracción.

Después de la excitación que surge de un potencial de acción o debido a la unión del agonista a un receptor, la fuerza aumenta dentro del miometrio. Los potenciales de acción en el músculo uterino resultan de cambios dependientes de voltaje y tiempo en las permeabilidades iónicas de la membrana. En el músculo uterino, la fase de despolarización del potencial de acción se debe a una corriente de entrada de iones Ca^{2+} y Na^+ . El incremento de la concentración de Ca^{2+} en el interior de la célula es detectado por proteínas de unión de alta afinidad al Ca^{2+} , que da lugar a respuestas celulares específicas [6]. El incremento de Ca^{2+} da por resultado la unión a una proteína de unión al calcio, la calmodulina. Este complejo Ca-calmodulina se une y activa a la cinasa de la cadena ligera de la miosina y fosforila la miosina haciendo que se produzca la contracción muscular como resultado del deslizamiento de las fibras de actina y miosina (Figura 3).

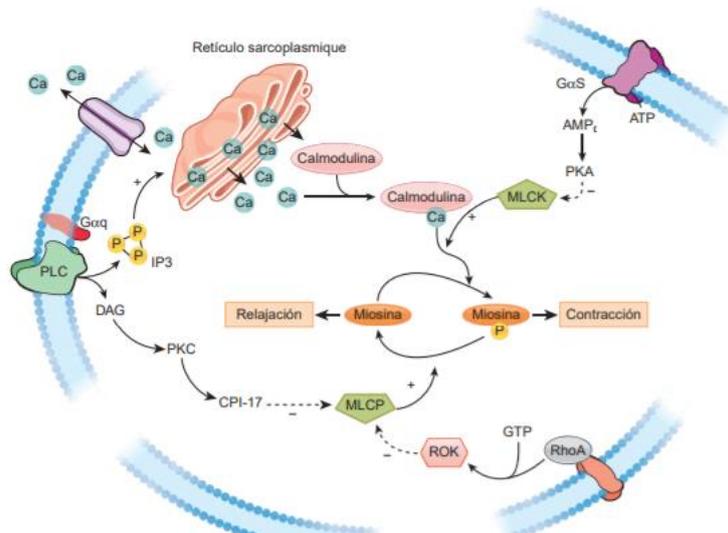


Figura 3. Aspecto molecular de la regulación de la contracción miocitaria. [7]

1.1.4.2 Excitabilidad celular

La actividad eléctrica a nivel celular desencadena la contracción de las fibras musculares. La excitabilidad de los miocitos uterinos, como con la mayoría de los otros tipos de células excitables, depende del movimiento de los iones Na^+ , Ca^{2+} y Cl^{2-} hacia el compartimento citosólico desde el espacio extracelular, y de los iones K^+ en la dirección opuesta. Los tres primeros se concentran en el espacio extracelular, mientras que el último se concentra en el medio intracelular de las células musculares lisas [8].

En el miometrio, como en otros músculos lisos, la contracción se inicia cuando la concentración de calcio libre en el citoplasma aumenta. Este calcio puede liberarse de las reservas dentro de la célula, pero la fuente más importante de calcio para contracciones duraderas y repetidas es la que ingresa a la célula desde el espacio extracelular [9]. En el potencial de membrana en reposo, la entrada de calcio es muy pequeña, pero aumenta considerablemente a medida que la membrana se despolariza. Por lo tanto, los eventos eléctricos de membrana juegan un papel importante en la regulación de entrada de calcio y, por lo tanto, en el acoplamiento electromecánico que genera o da origen a la contracción.

1.1.4.2.1 Potencial de reposo

El potencial de reposo de membrana está determinado por la permeabilidad y las concentraciones de estos iones. La concentración de iones Na^+ , Ca^{2+} , y Cl^{2-} es mayor fuera de la célula, mientras que el K^+ , es mayor en el interior. El potencial de membrana

(V_{rest}) de los miocitos uterinos está generalmente en el rango de -35 a -80 mV [8]. Las corrientes iónicas que mantienen este potencial y los cambios que ocurren en respuesta a las moléculas farmacológicas y de señalización constituyen la compleja red electrofisiológica que controla la actividad contráctil del útero. V_{rest} sufre oscilaciones rítmicas, que se han denominado "ondas lentas". Estas ondas reflejan la distribución de los iones Ca^{2+} , Na^+ , K^+ y Cl^{2-} entre los espacios intracelular y extracelular y esto, a su vez, refleja la permeabilidad de la membrana plasmática a cada uno de esos iones [8]. De estos iones relevantes, el gradiente electroquímico más grande en el estado de reposo es el del Ca^{2+} , que tiene una concentración 104 veces mayor en el espacio extracelular en comparación con el compartimento citosólico [10]. Esto asegura que la apertura de los canales de Ca^{2+} en la membrana sea seguida por un aumento rápido y significativo de Ca^{2+} .

Los principales factores en el establecimiento de V_{rest} son los diversos canales de K^+ presentes en las células del músculo liso. Se ha identificado una variedad de canales de K^+ con diferentes propiedades de dependencia farmacológica, cinética y de voltaje en los miocitos uterinos humanos [11]. Estos canales conducen una corriente hacia afuera durante los períodos en que el músculo no está activo, y por lo tanto mantienen el V_{rest} . Además, esta conductancia externa de K^+ repolariza la membrana después de la estimulación, disminuyendo así la excitabilidad en ausencia de un estímulo. El Ca^{2+} , el voltaje y los metabolitos como el ATP pueden bloquear varios tipos de canales de K^+ localizados en la membrana, denominados KCa, KV y KATP, respectivamente. Todos estos tipos de canales de K^+ se han detectado en el miometrio humano, pero continúa el debate sobre qué canales juegan roles predominantes y cómo interactúan entre sí [11–14]. Los canales de K^+ sensibles al Ca^{2+} pueden desempeñar un papel clave en la regulación del V_{rest} . Estos canales limitan la excitabilidad celular al conducir K^+ fuera de la célula cuando $[Ca^{2+}]_i$ aumenta, antagonizando así el estímulo despolarizante.

1.1.4.2.2 Potencial de acción

En todos los tejidos excitables, el potencial de acción originado por la despolarización de la membrana es el desencadenante de muchos eventos intracelulares. Este es también el caso del músculo liso en donde la despolarización de la membrana plasmática conduce a la entrada de Ca^{2+} extracelular que a su vez hace que $[Ca^{2+}]_i$ aumente y se produzca una contracción. Cuando se alcanza cierto potencial umbral, se produce una despolarización

rápida que da lugar al potencial de acción cambiando el potencial de la membrana desde el potencial de reposo (entre -35 a -80 mV) hasta alrededor de los $+12$ mV a $+25$ mV [15].

Se han registrado dos tipos de potenciales de acción en las células del músculo liso de varias especies: potenciales de acción simples que implican despolarización seguida de una repolarización rápida y potenciales de acción complejos, que implican una despolarización inicial con una meseta sostenida. Pueden estar en juego diferentes combinaciones de corrientes iónicas durante estos dos patrones diferentes de actividad eléctrica [11]. Aunque un solo potencial de acción es suficiente para inducir la propagación de una onda de actividad eléctrica en el miometrio, son necesarias despolarizaciones coordinadas múltiples para contracciones fuertes y sostenidas [16,17].

1.1.4.2.3 Propagación del potencial de acción

La transmisión de los impulsos eléctricos por todo el útero se lleva a cabo por medio de uniones intercelulares llamados “*gap junctions*”. Estas conexiones célula a célula están compuestas de proteínas conexas que proveen canales intercelulares de baja resistencia eléctrica y por tanto proporcionan vías de conducción eficiente de los potenciales de acción. Durante la mayor parte del embarazo, estos canales de célula a célula son bajos, con mal acoplamiento y disminución de la conductancia eléctrica. Favoreciendo así la quiescencia del músculo y el mantenimiento del embarazo [16]. En las últimas semanas de embarazo, los *gap junctions* aumentan gradualmente en número y tamaño hasta el comienzo del parto [6]. Los potenciales de acción originados en el miocito uterino se propagan por todo el miometrio produciendo la contracción del útero. Los potenciales de acción se pueden iniciar en puntos aislados, pero se necesitan múltiples, de alta frecuencia, coordinados para las contracciones enérgicas y mantenidas en el tiempo [5].

Así pues, la actividad eléctrica uterina es el resultado de la despolarización y repolarización de un gran número de células del miometrio, y estas despolarizaciones y repolarizaciones sucesivas constituyen las ráfagas de potencial de acción. La frecuencia, amplitud y duración de las contracciones están determinados por la frecuencia de ocurrencia de las ráfagas eléctricas uterinas, el número total de células activas simultáneamente, y la duración de las ráfagas, respectivamente. Las ráfagas eléctricas uterinas (EHG-bursts) pueden detectarse mediante electromiografía y correlacionarse con la actividad mecánica durante las contracciones uterinas como se aprecia en la Figura 4.

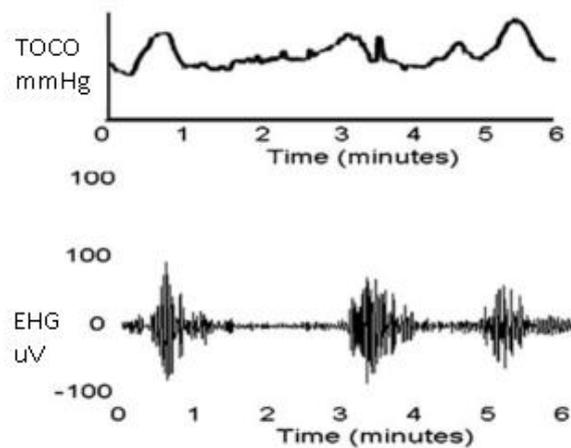


Figura 4. Registro de la actividad mecánica del útero (arriba) y registro de la actividad eléctrica (abajo) [16]

1.2 La gestación

La gestación es el proceso, entre la concepción y el nacimiento, en el cual tiene lugar el desarrollo del embrión hasta su formación. En este proceso, la mujer experimenta cambios fisiológicos, metabólicos y morfológicos con el fin de proteger, nutrir y permitir el desarrollo óptimo del feto. Como resultado, la gestación puede tener una amplia gama de efectos en la madre, tanto física como emocionalmente.

Cada óvulo que se libera durante un ciclo menstrual viaja al útero. Sin embargo, a diferencia de los óvulos no fertilizados que proceden inalterados y luego se desintegran cuando llegan allí, un óvulo fertilizado se convierte en un pequeño embrión humano en el camino. Al llegar al útero, el embrión se implanta en la pared uterina, se convierte en un feto y crece de manera constante, hasta aproximadamente nueve meses después que está listo para emerger al mundo como un recién nacido.

1.2.1 Cambios fisiológicos durante la gestación

Tras la fecundación todo el organismo se prepara para alojar al feto y cubrir sus necesidades metabólicas durante todo el proceso. Una serie de importantes cambios hormonales ocurren, entre los que se encuentran mayores concentraciones de estrógenos y progesterona. La síntesis de estas hormonas es llevada a cabo por el cuerpo lúteo en la fase de gestación inicial, y a la mitad del embarazo es asumida por la placenta [18].

El inicio del embarazo tiene lugar con la fecundación del óvulo. La fecundación, ocurre normalmente en una de las trompas de Falopio. Una vez lograda la fecundación, el óvulo

fecundado (blastocito) suele tardar de 5 a 7 días para llegar e implantarse a la pared uterina [19]. La producción de estrógeno y progesterona juegan un papel importante en el proceso de implantación. El trofoblasto, capa celular que rodea al blastocisto, es el que entra en contacto con el endometrio formando una adherencia. Una vez producida la implantación, las células trofoblásticas proliferan rápidamente para formar la placenta.

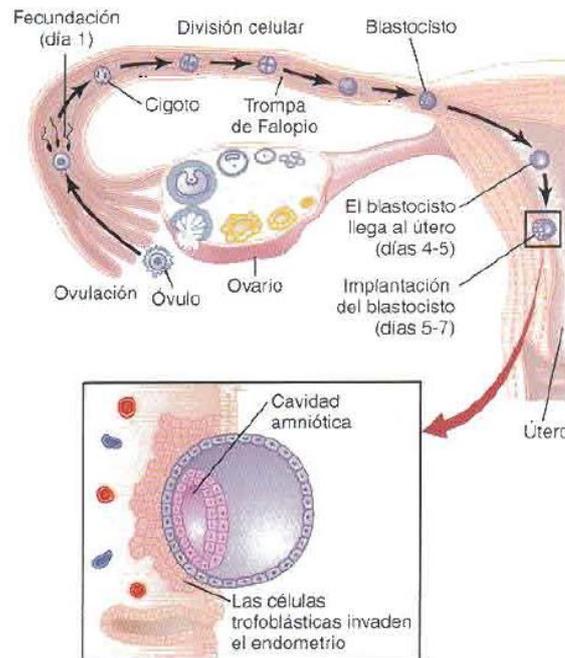


Figura 5. Transporte del óvulo fecundado en la trompa de Falopio [20]

Las células del músculo liso aumentan progresivamente de tamaño durante la última etapa de la gestación con una longitud máxima de 300 μm y una anchura máxima de 10- μm [21]. La cantidad y el tamaño de las células musculares lisas miometriales están reguladas principalmente por las hormonas esteroideas.

En cuanto al útero, es uno de los órganos que experimenta cambios importantes durante la gestación: su tamaño puede aumentar de 6,5 cm al inicio del embarazo a 33 cm al final y su peso puede llegar a aumentar entre 10 y 20 veces. En el primer trimestre, el crecimiento uterino se debe al efecto de estrógeno y progesterona. A partir de la semana 12 un notable crecimiento experimenta debido a la hipertrofia e hiperplasia del tejido muscular provocando un aumento en tamaño y número de fibras musculares. Hasta la semana 12, el útero permanece como un órgano pélvico, y en la semana 20 llega al nivel umbilical. El fondo uterino, una convexidad previamente aplanada entre las inserciones de las trompas, ahora tiene forma de cúpula. A partir de la semana 20 hasta el término, la

altura del fondo en centímetros, medida desde la sínfisis púbica hasta la parte superior del fondo, corresponde a la edad gestacional del último período menstrual [22] (Figura 6).

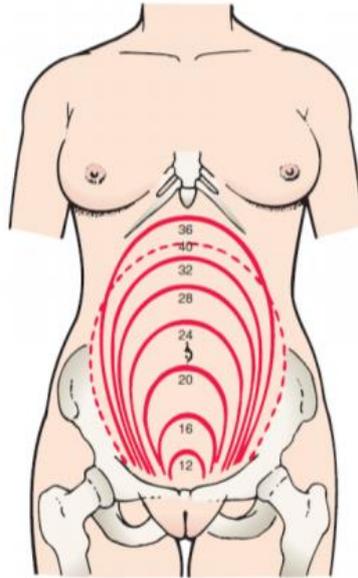
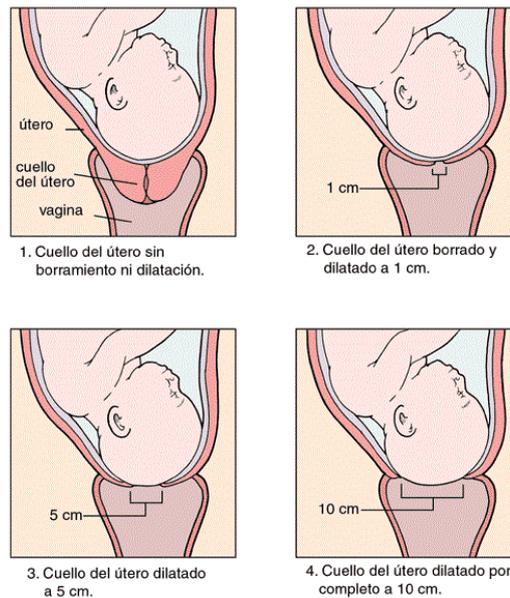


Figura 6. Altura del útero durante la gestación [23]

A lo largo de la gestación el cérvix también sufre numerosas alteraciones. A medida que avanza el embarazo, una serie de cambios bioquímicos ocurren en el tejido conectivo cervical, entre los que juegan un papel importante, el de las hormonas. Los cambios cervicales pueden dividirse en dos fases: fase de remodelado y fase de maduración. En la fase de remodelado existe un aumento de la producción de colágeno y proteoglicanos en la matriz extracelular y un aumento del contenido de agua. Como consecuencia se produce un aumento del tamaño del cérvix y su ablandamiento. El canal cervical aumenta de calibre, haciéndose fusiforme y llenándose de una secreción espesa (el tapón mucoso), que constituye un verdadero sello hermético de la cavidad uterina. En la fase de maduración, antes del inicio del trabajo de parto, se degrada el colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, provocando cambios de forma, posición, consistencia y, posteriormente, ampliación del conducto cervical (Figura 7). Cambios que son imprescindibles para que el parto se desarrolle por vía vaginal.



Copyright © 2003 McKesson Health Solutions LLC. All rights reserved

Figura 7. Grados de maduración cervical [24]

Durante la gestación el cuerpo del útero debe mantenerse en un estado quieto y el cérvix debe actuar como un dispositivo de oclusión y mantenerse rígido. Cuando se produce el parto, se producen contracciones coordinadas de las células musculares lisas en el miometrio para expulsar al feto del útero. Por otra parte, el cérvix pasa de ser rígido y relativamente extensible a un tejido blando que puede borrarse y dilatarse hasta un diámetro de 10 cm o más. Por lo tanto, el trabajo de parto involucra un cambio en la fisiología de las dos partes del útero. El trabajo de parto se compone principalmente de dos fases: una fase relativamente larga de acondicionamiento (preparatoria) y una fase breve de trabajo de parto activo [16]. Estas dos fases también pueden estar separadas por una "fase intermedia" crítica, después de la cual los tratamientos para la prevención del parto pueden volverse ineficaces. En la fase de acondicionamiento se lleva a cabo el ablandamiento del cuello uterino. En la fase intermedia existe un cambio en la composición del tejido conectivo y una invasión de las células inflamatorias. Al final de la fase intermedia, estos procesos se vuelven irreversibles, dando lugar al trabajo de parto activo y finalmente al parto. Una vez que ha comenzado el trabajo de parto activo, es posible que el parto no se demore más de 18 horas en mujeres primíparas y en las multíparas unas 12 horas, porque los cambios que ocurrieron en la fase preparatoria se han establecido bien y no pueden revertirse. En la Figura 8 se muestra la relación de fases que se suceden en el útero y el cuello del útero desde la concepción hasta el momento del parto, y los factores que facilitan o dificultan la transición entre las mismas [16].

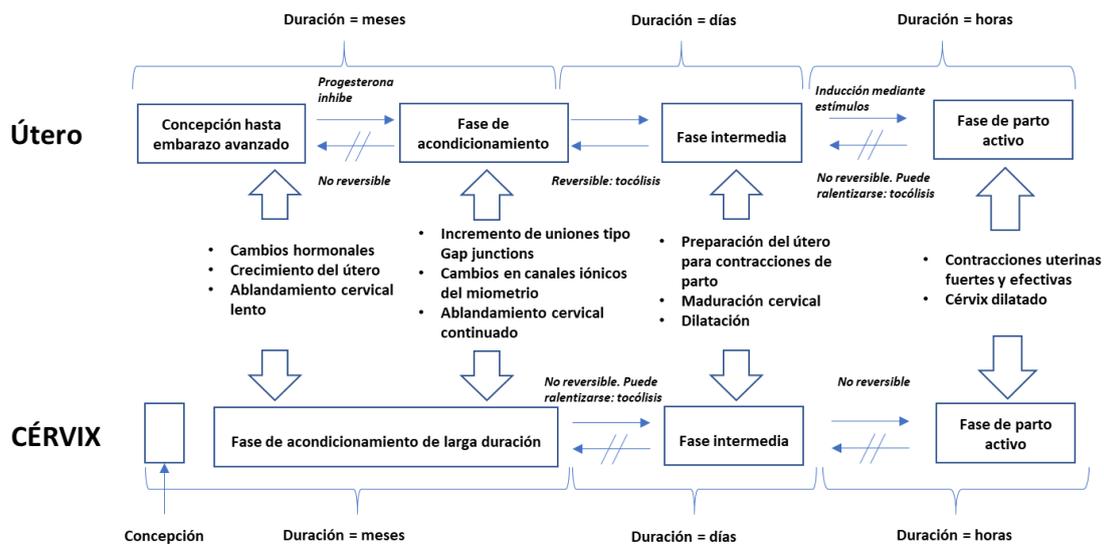


Figura 8. Modelo de maduración del útero y el cérvix desde la concepción al parto [16]

1.2.2 Contracciones uterinas

La contracción de las células del músculo liso se produce, como en el músculo esquelético, a través de la interacción de la miosina y los filamentos de actina. Sin embargo, los filamentos de actina y miosina no tienen la misma disposición estriada que en los músculos esqueléticos y una gran cantidad de filamentos de actina están unidos a porciones densas de músculo liso conocidas como cuerpos densos [1]. Todos los miocitos se reúnen en haces cilíndricos con uniones entre ellos (Figura 9). Estos haces se empaquetan en fascículos, los cuales, están dispuestos paralelos a la superficie del útero, transversalmente en el fondo y oblicuamente hacia abajo. Los puentes de comunicación interconectan fascículos adyacentes [25]. Estos puentes son responsables de conducir la comunicación rápida del potencial de acción entre diferentes fascículos provocando la contracción coordinada del musculo uterino

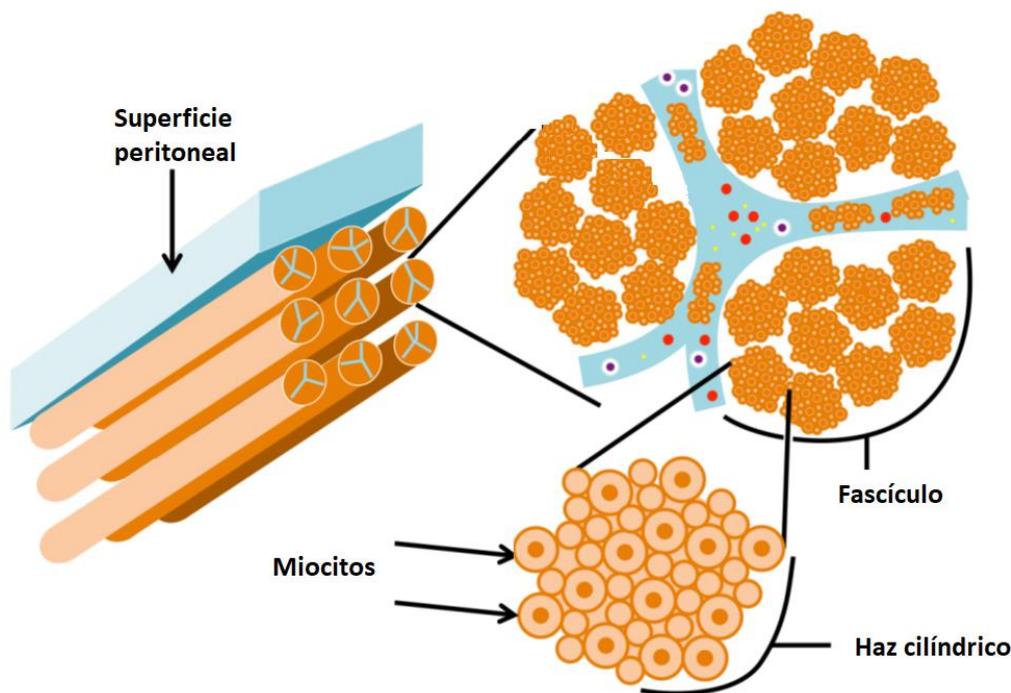


Figura 9. Estructura tridimensional del útero de la mujer, editado de [26]

La actividad mecánica del útero no grávido es cíclica y depende de las hormonas involucradas durante el ciclo menstrual. Incluye una fase de actividad que se extiende por todo el útero, lo que permite la expulsión de la sangre y los desechos del endometrio [27]. El inicio del ciclo se caracteriza por contracciones que se extienden a todo el útero y se dirigen hacia el cuello uterino y con una frecuencia igual a 1-3 contracciones por minuto. El ciclo del período ovulatorio se caracteriza por contracciones fuertes y regulares dirigidas al fondo del útero, con una frecuencia igual a 10 contracciones por minuto, y que se cree favorece el camino del espermatozoide. Luego se produce una fase de reposo para el desarrollo del endometrio que se requiere para cualquier implantación eventual.

Por otra parte, el útero grávido contiene una fase de relativa inactividad durante gran parte del embarazo, seguida de un período de actividad que lleva al parto. Tres tipos de contracciones uterinas se distinguen:

- Contracciones A (o de Álvarez): se presentan en las etapas iniciales y hasta las 28 semanas. Son de muy baja intensidad (2-4 mmHg) y con una frecuencia de 1 contracción por minuto y una influencia muy local. No son percibidas nunca por la embarazada

- Contracciones de Braxton Hicks: son de mayor amplitud y menor frecuencia (una cada 3 o 4 horas, al inicio de su aparición alrededor de las 18 semanas de gestación). Estas contracciones, se vuelven más frecuentes y fuertes cuando se aproximan al término de la gestación (1 por hora a las 30 semanas) y tienen un campo de influencia más amplio que el de las contracciones de Álvarez. Se cree que comienzan alrededor de las 6 semanas de gestación, pero generalmente no son percibidas si no hasta el segundo o tercer trimestre del embarazo. Las contracciones de Braxton Hicks constituyen el mecanismo mediante el cual el cuerpo se prepara para el parto, de esta manera el útero se ejercita preparándose para las verdaderas contracciones del trabajo de parto, pero no indican que el trabajo de parto haya comenzado o vaya a comenzar [28]. Al final del embarazo pueden llegar a producir dolor moderado que originan el llamado “falso trabajo de parto”.
- Contracciones de trabajo de parto: cuando se acerca el inicio del trabajo de parto, ocurren cambios progresivos en la intensidad de las contracciones y en su frecuencia de aparición. Unas 48 horas antes del parto se suele producir contracciones que llegan a tener una intensidad entre 20 mmHg y 30 mmHg, en intervalos de 5 a 10 minutos. En la fase latente del trabajo de parto pueden manifestarse de 2 a 4 contracciones con intensidad de 20 a 30 mmHg cada 10 minutos. En la fase activa, la intensidad pasa de 30 mmHg al comienzo y llega a 50 mmHg al final (aunque se pueden observar valores pico máximo que alcancen cerca de los 90mmHg, la frecuencia de 3 hasta 5 contracciones en 10 minutos, y el tono uterino de 8 hasta 12 mmHg [19]). El rol de las contracciones durante el trabajo de parto es fundamental. Las contracciones del músculo liso uterino o miometrio dan lugar a un aumento de la presión intrauterina (IUP), suministrando la fuerza y presión necesaria para ayudar al feto a pasar a través del canal del parto hasta ser expulsado. Una contracción uterina tiene: una fase de ascenso rápido, un momento de máxima presión, una fase de descenso inicial rápido y posteriormente un descenso que se hace más lento (ver Figura 10).

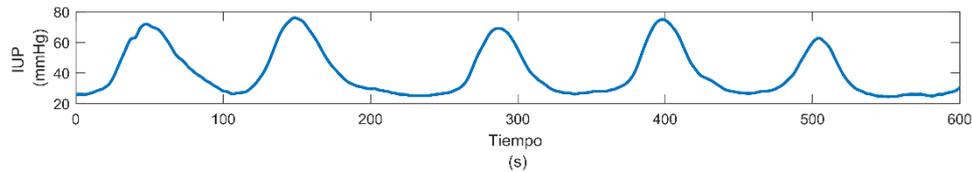


Figura 10. Registro IUP correspondientes a 600 segundos en paciente en trabajo activo de parto [Elaboración propia]

1.3 Parto

El parto puede considerarse un proceso fisiológico, que inicialmente involucra un conjunto secuencial e integrado de cambios dentro del miometrio y el cuello uterino que ocurren gradualmente durante un período de días a semanas y culminan en cambios rápidos durante horas que terminan con la expulsión de los productos de la concepción (es decir, el feto, el cordón umbilical, la placenta y las membranas fetales). Los cambios bioquímicos del tejido conectivo en el cuello uterino preceden a las contracciones uterinas y la dilatación cervical, y todos estos eventos generalmente ocurren antes de la ruptura de las membranas fetales. Después del parto, el útero vuelve gradualmente a su estado previo al embarazo. El parto suele producirse entre las semanas 37 y 42 desde la fecha de la última menstruación. Los partos que ocurren antes de este tiempo se los denomina partos pretérminos y los que ocurren después, partos postérmino.

1.3.1 Fases del parto

El parto puede dividirse en cuatro fases que corresponden a las principales transiciones fisiológicas del miometrio y el cuello uterino durante el embarazo (Figura 11). Estas fases son: 1) Fase preliminar al parto; 2) Preparación para el trabajo de parto; 3) Trabajo de parto; y 4) Recuperación. Es importante destacar que las fases del parto no deben confundirse con las 3 etapas clínicas del trabajo de parto, que comprenden la tercera fase del parto [19].

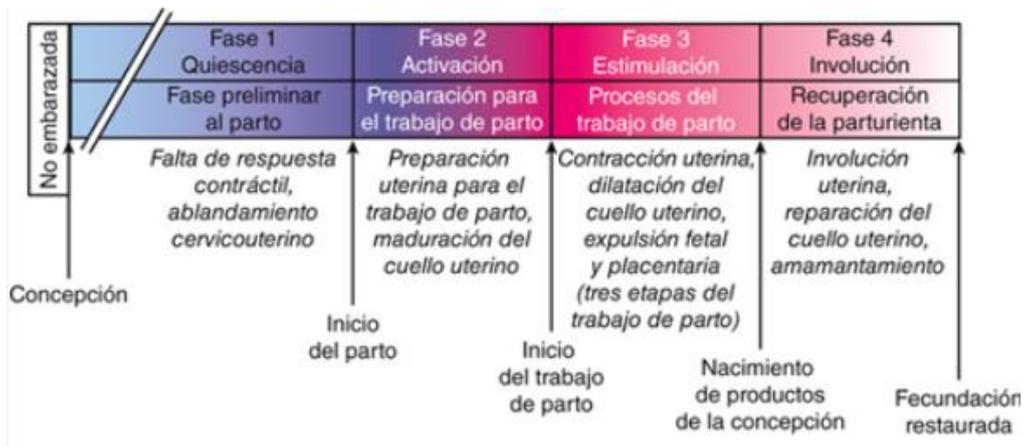


Figura 11. Fases del parto [19]

La fase preliminar al parto se caracteriza por una quiescencia uterina y un ablandamiento cervical. Incluso antes de la implantación, se impone un período notablemente efectivo de inactividad miometrial. La falta de respuesta miometrial de la fase 1 continúa hasta cerca del final del embarazo. Algunas contracciones miométriales de baja intensidad se sienten durante esta fase, pero normalmente no causan dilatación cervical [19]. Las contracciones de este tipo se vuelven más comunes hacia el final del embarazo, especialmente en pacientes multíparas, y son, las ya mencionadas, contracciones de Braxton Hicks.

La segunda corresponde a la fase de preparación para el trabajo de parto. Para prepararse para el trabajo de parto, la quiescencia del músculo uterino debe suspenderse. Esta segunda fase es una progresión de cambios uterinos durante las últimas 6 a 8 semanas de embarazo. Antes de que comiencen las contracciones, el cuello uterino debe someterse a una remodelación más extensa. Esto eventualmente da como resultado la distensión y la dilatación cervical. La transición de la fase de ablandamiento a la de maduración comienza semanas o días antes del inicio de las contracciones.

La tercera fase es sinónimo de trabajo de parto activo, que habitualmente se divide en tres etapas. La primera etapa empieza cuando aparecen las contracciones, las cuales ocasionan cambios en el cuello uterino y culmina cuando el cuello este totalmente dilatado (igual o mayor a 10 cm). Se divide en una fase latente y una fase activa.

- La fase latente comienza con contracciones uterinas leves e irregulares de suficiente frecuencia, intensidad y duración para provocar ablandamiento y acortamiento del cuello uterino. Esta fase puede tener una duración de 8 a 20 h en primíparas y de 5 a 14 h en multíparas. Esta fase termina cuando el cuello uterino

alcanza a medir entre 3 a 4 centímetros de dilatación y el proceso es más acelerado.

- La fase latente es seguida por la fase activa del trabajo de parto, que generalmente comienza a unos 3-4 cm de dilatación cervical y se caracteriza por una rápida dilatación cervical. A medida que la dilatación avanza, la intensidad y la frecuencia de las contracciones aumenta gradualmente alcanzando valores promedio de 4.2 contracciones por cada 10 minutos y 41 mmHg, respectivamente; y un tono en torno a los 10 mmHg [29]. Esta etapa termina con una dilatación cervical de 10 cm.

La segunda etapa del trabajo de parto empieza cuando el cuello uterino está completamente dilatado y termina con el nacimiento del producto de la concepción; y la tercera etapa del trabajo de parto empieza justo después de dar a luz y culmina cuando se expulsa la placenta.

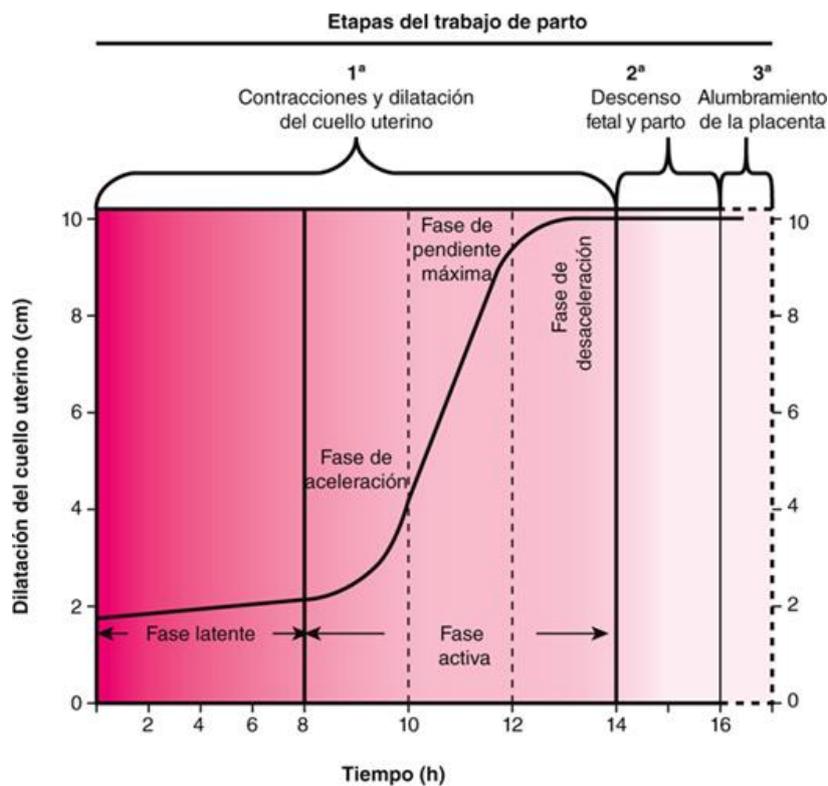


Figura 12. Etapas clínicas del trabajo de parto [19]

La cuarta fase del parto, denominada de recuperación o involución, ocurre inmediatamente después de la expulsión de la placenta, y durante aproximadamente una hora después del trabajo de parto. El miometrio permanece en un estado de contracción y retracción rígida y persistente. Esto comprime directamente los vasos uterinos grandes y permite la trombosis de sus luces para prevenir la hemorragia. La involución uterina y la reparación cervical son procesos de remodelado que se llevan a cabo para restaurar estos órganos al estado no embarazado. Éstos protegen el tracto reproductivo de la invasión de microorganismos y restablecen la capacidad de respuesta endometrial a la ciclicidad hormonal normal. Durante el puerperio temprano, aparece lactogénesis y la producción de leche en las glándulas mamarias [19].

1.3.2 Inicio y fin del trabajo de parto

El mayor reto para comprender el trabajo de parto normal es reconocer su inicio. La definición estricta del trabajo de parto (contracciones uterinas demostrables que provoquen borramiento y dilatación del cuello uterino) no ayuda fácilmente al clínico a determinar cuándo ha comenzado realmente el trabajo de parto, porque este diagnóstico se confirma solo retrospectivamente. Varios métodos se pueden usar para definir su inicio. Algunos pueden definir el inicio como la hora en que aparecen las contracciones dolorosas y que se vuelven regulares [30]. Sin embargo, puede existir actividad uterina en cualquier momento del embarazo que cause molestias, que no necesariamente representen un parto real. Este trabajo de parto falso a menudo se detiene espontáneamente, o puede proceder rápidamente a contracciones efectivas. Un segundo método define el inicio del trabajo de parto como el momento de la admisión a la unidad de trabajo de parto. La admisión para el parto con frecuencia se basa en el grado de dilatación del cuello uterino acompañado de contracciones dolorosas. Si una mujer tiene membranas intactas (membrana corioamniótica), se supone que una dilatación cervical de 3 a 4 cm o más es un umbral razonablemente confiable para el diagnóstico del trabajo de parto. Este método presuntivo evita muchas de las incertidumbres en la determinación del trabajo de parto durante las primeras etapas de la dilatación cervical [30].

El trabajo de parto concluye con la expulsión del feto y la placenta. Puede darse los siguientes tipos de finalización del parto.

1) Parto vaginal espontáneo

El parto natural es cuando el feto nace atravesando el canal cervical y la vagina de la madre, con poca asistencia y sin la ayuda de fármacos (Figura 13). Normalmente en la mayoría de los centros de maternidad, el parto natural ocurre en posición ginecológica, es decir, acostada sobre su espalda y los pies sostenidos a la altura de los glúteos. Sin embargo, el parto vaginal espontáneo también puede acontecer en otras posiciones.

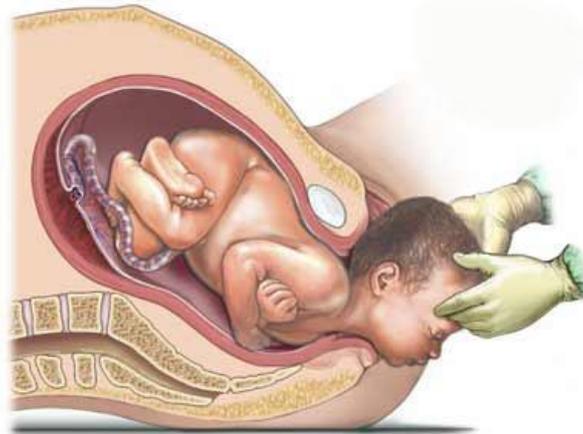


Figura 13. Parto vaginal [31]

2) Parto vaginal instrumentado

En algunos casos el parto vaginal puede ser asistido por instrumentos especiales, como la ventosa obstétrica o el fórceps (pinza obstétrica), que sujetan la cabeza del feto con la finalidad de tirar de él y extraerlo fuera del canal de parto como se muestra en la siguiente ilustración.

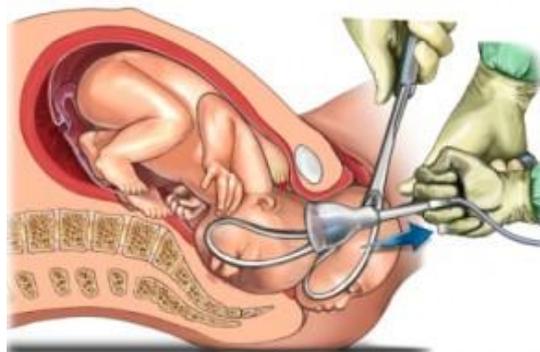


Figura 14. Parto vaginal instrumentado [32]

3) Parto abdominal

El parto abdominal se realiza quirúrgicamente por medio de una operación abdominal conocida como cesárea (Figura 15). Las cesáreas son recomendables en caso de ser un parto de alto riesgo, aunque un alto porcentaje de cesáreas es por elección y no por indicación médica.

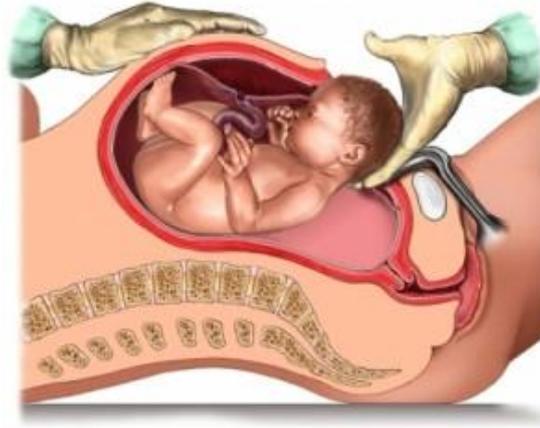


Figura 15. Parto abdominal [33]

1.4 Inducción del trabajo de parto

La inducción del trabajo de parto consiste en el uso de métodos artificiales para estimular las contracciones uterinas cuyo objetivo es que la mujer consiga un parto vaginal. La inducción del parto se lleva a cabo para estimular el inicio del trabajo de parto cuando los riesgos materno-fetales son mayores con la continuación del embarazo. Es una intervención muy común en obstetricia cuya tasa ha ascendido al 20% de todos los nacimientos [34], convergiendo de un evento poco común a un procedimiento común en las últimas décadas [35]. En comparación con el manejo expectante, la inducción del parto se asocia con un mejor resultado perinatal cuando existen razones médicas claras. Sin embargo, la inducción del parto se asocia con una estadía hospitalaria más prolongada, una mayor tasa de parto por cesárea y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, con la consecuencia obvia de un aumento de los costos en comparación con el inicio espontáneo del trabajo de parto. De hecho, en un estudio prospectivo realizado en el departamento de obstetricia del Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza, España) se evaluaron las implicaciones económicas de la inducción del parto y se compararon los diferentes resultados de la inducción del parto [36]. Los costos de la inducción del parto se estimaron de acuerdo con los resultados maternos y neonatales, el

método de parto, la condición del cuello uterino al ingreso y la indicación obstétrica. La condición del cuello uterino se evaluó por medio del índice Bishop (I. Bishop) y se clasificó según este índice en: muy desfavorable desfavorable (I. Bishop < 2), desfavorable (I. de Bishop 2–5) y favorable (I. de Bishop ≥6). Según este estudio, el parto por cesárea después de la inducción fue significativamente más costoso que el parto espontáneo o instrumental (Tabla 1). La cesárea fue el método de parto más costoso (€ 4830.45, IC 95% 4623.13–5037.58), costando más de € 1000 más que el parto espontáneo (€ 3037.45, IC 95% 2966.91–3179.99) o parto instrumentado (€-344.31, 95% IC 3151.69–3536.93). También hubo diferencias significativas de costos según el estado del cérvix al ingreso de la inducción del trabajo de parto. El costo total para pacientes con un cuello uterino muy desfavorable (I. Bishop < 2) fue casi el doble que para pacientes con condiciones cervicales favorables (€ 4283.47 [IC 95% 4063.06–4503.88] versus € 2605.09 [IC 95% 2327.38–2837.58]) (Tabla 1).

Tabla 1. Costos totales de la inducción del parto [36]

Análisis de costos	Número de pacientes	Costo medio (95% intervalo de confianza) €
Promedio	412	3589.87 (3475.13–3704.61)
Por tipo de parto		
Parto espontáneo	241	3037.45 (2966.91–3179.99)
Parto vaginal instrumentado	59	3344.31 (3151.69–3536.93)
Parto abdominal o cesárea	112	4830.45 (4623.13–5037.58)
Por estado del cuello uterino		
Muy desfavorable (I. de Bishop <2)	112	4283.47 (4063.06–4503.88)
desfavorable (I. de Bishop 2–5)	259	3432.59 (3299.57–3565.61)
Favorable (I. de Bishop ≥6)	41	2605.09 (2327.38–2837.58)

1.4.1 Causas para inducir el trabajo de parto

Las principales razones para indicarse una inducción del parto se pueden dividir en causas maternas y causas fetales:

Causas maternas

- Embarazo prolongado: es la indicación más frecuente y es cuando el embarazo tiene una duración mayor a 42 semanas.

- Rotura prematura de la membrana corioamniótica o saco amniótico: cuando la mujer experimenta una rotura del saco amniótico, pero tras un periodo de tiempo el trabajo de parto no ha comenzado de forma natural, es necesaria la inducción del trabajo de parto para asegurar la esterilidad uterina y evitar posibles infecciones.
- Trastornos del embarazo: cualquier problema de salud que puedan ser perjudiciales para el feto o la madre y sea necesario anticipar el nacimiento. Algunos ejemplos pueden ser la hipertensión (eclampsia), diabetes gestacional, preeclampsia.

Causas fetales

- Muerte fetal: tras el diagnóstico de muerte fetal, la decisión terapéutica recomendada es la finalización del embarazo. Atendiendo a cada situación particular, es recomendable dar por terminado el embarazo en un plazo de tiempo corto, de ser posible dentro de las primeras 24 horas tras el diagnóstico dado el estado emocional materno [37].
- Anomalías congénitas: cualquier anomalía congénita que requiera que el feto esté en el exterior y de esta forma darle una mejor asistencia.
- Macrosomía fetal presunta: los fetos que son muy grandes (que pesan más de 4000 g al nacer) pueden tener nacimiento difíciles o traumáticos. La inducción temprana del trabajo de parto puede evitar un mayor crecimiento dentro del útero que impida la salida del bebé por vía vaginal

1.4.2 Maduración cervical

La inducción del trabajo de parto implica la estimulación de las contracciones antes del inicio espontáneo del trabajo de parto, con o sin membrana corioamniótica rota. Cuando el cuello uterino está cerrado y no borrado, la inducción del trabajo de parto a menudo comienza con la maduración cervical, para lo cual, generalmente se emplean prostaglandinas para ablandar y madurar el cuello uterino. La maduración cervical por vías artificiales es parte de la inducción del parto y tiene como objetivo ayudar a la dilatación cervical cuando el cérvix es desfavorable (es decir un cuello inmaduro y poco dilatado ó con una evaluación de I. Bishop ≤ 5)[38]. La maduración cervical se puede realizar mediante métodos mecánicos o farmacológicos.

- Los métodos mecánicos consisten en la dilatación del cuello uterino ejerciendo presión mecánica y aumentando la producción endógena de prostaglandinas. Los métodos mecánicos más utilizados son realizados mediante el uso de sondas Foley y el uso de dilatadores cervicales osmóticos. El primero consiste en introducir, dentro del útero, la porción de la sonda que contiene el balón donde se infla con solución salina (Figura 16). Luego se realizan ligeros tirones hacia el exterior, provocando la apertura del cuello uterino. El segundo método tiene el mismo propósito que el anterior, pero en este caso el dilatador abre el cuello uterino absorbiendo líquido del canal cervical. El dilatador actúa como una esponja que va aumentando su tamaño a medida que absorbe líquido consiguiendo la apertura del canal (Figura 17).

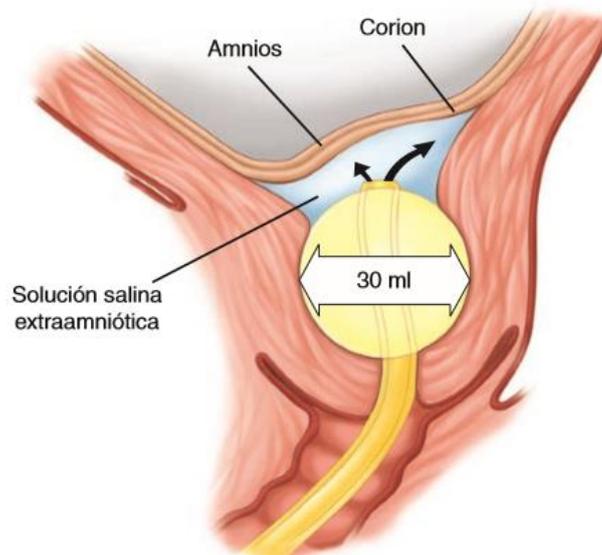


Figura 16. Maduración cervical con sonda Foley [19]

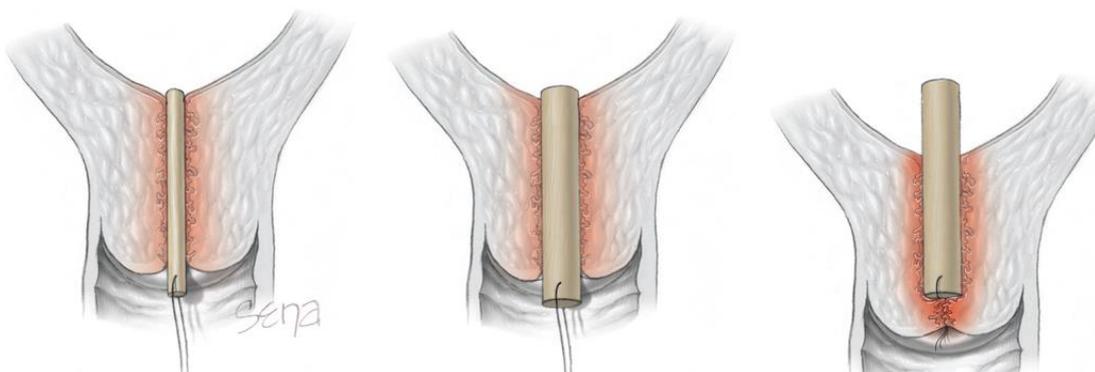


Figura 17. Maduración cervical con dilatador cervical [19]

- En cuanto a los métodos farmacológicos, son los métodos más empleados hoy en día, y se suele llevar a cabo mediante la utilización de prostaglandinas. Se trata de sustancias capaces de favorecer la maduración cervical y desencadenar las contracciones. Existen dos tipos fundamentales de prostaglandinas utilizadas en la inducción del trabajo de parto: la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaglandina E1 (PGE1). Los agentes farmacológicos de prostaglandinas comúnmente utilizados en la inducción del trabajo de parto son la dinoprostona (PGE2) y el misoprostol (PGE1). Muchos ensayos clínicos han comparado la seguridad y la eficacia de las inserciones vaginales de dinoprostona con los comprimidos de misoprostol intravaginal [39,40]. Austin et al, 2010 [41] realizaron un metaanálisis de ensayos aleatorizados para comparar estos agentes de maduración cervical e informaron que las pacientes que recibieron misoprostol tuvieron una mayor incidencia de parto vaginal en comparación con las que recibieron dinoprostona, con incidencias similares de hiperestimulación uterina, parto por cesárea y taquistolia. Hofmeyr et al, 2010 [42] informaron que el misoprostol necesita menos oxitocina y se asocia con una menor tasa de fracaso para lograr el parto vaginal dentro de las 24 horas. En contraste, Liu et al, 2014 [43] consideraron que aunque el misoprostol parece ser más eficiente en la inducción del trabajo de parto que la dinoprostona en relación con el tiempo hasta el período activo de trabajo de parto, este último es más seguro que el misoprostol debido a sus tasas más bajas de taquistolia e hiperestimulación uterina. Como no se puede concluir una tendencia clara a partir de estos resultados, se necesitan más estudios para evaluar la efectividad de ambos productos.

1.4.3 Éxito de la inducción del trabajo de parto

La inducción del trabajo de parto puede durar muchas horas (aproximadamente 17-20), a veces más de 36 horas, y en la mayoría de los casos no garantiza el trabajo de parto vaginal [44]. De hecho, casi el 20% de todos los casos de inducción del trabajo de parto terminan en cesáreas [45]. Estas esperas, a veces innecesarias, pueden llevar a un mayor agotamiento y sufrimiento materno-fetal, así como a los costos asociados. En este sentido, caracterizar la respuesta uterina a los medicamentos de inducción del trabajo de parto y predecir el éxito de la inducción del trabajo de parto son aspectos claves para mejorar el bienestar materno-fetal y reducir los costos de atención médica.

El propósito de la inducción del trabajo de parto es que se desarrolle un parto vaginal. Este puede considerarse un proceso de 2 pasos. Primero, la mujer debe alcanzar el periodo activo del trabajo de parto (Paso 1), es decir, la dinámica uterina regular con 3-5 contracciones cada 10 minutos, 4 cm de dilatación cervical y borramiento cervical [46]. Esta es una condición necesaria para poder expulsar al feto fuera del útero por vía vaginal (Paso 2). De no cumplirse nunca el trabajo de parto activo, una cesárea sería requerida. Sin embargo, incluso si se ha alcanzado el periodo activo del trabajo de parto, varias afecciones pueden provocar que el parto vaginal no se desarrolle, como un trabajo de parto estacionado, la desproporción pélvico-fetal o la pérdida del bienestar materno-fetal [47]. El éxito de la inducción del trabajo de parto se ha definido en la literatura de diferentes maneras: parto vaginal dentro de las 24 horas de la inducción [48,49], parto vaginal dentro de las 48 horas de la inducción [50] y parto vaginal en cualquier momento después de la inducción [51]. Sin embargo, cuando se pretende evaluar el éxito del fármaco en la activación de la dinámica uterina, independientemente de si la inducción terminó en un parto vaginal o no, se puede considerar exitoso si la madre alcanza la fase activa del trabajo de parto

El método más común para predecir el éxito de la inducción del trabajo de parto se basa en la evaluación del cérvix según el índice de Bishop [52]. Este método de puntuación contempla medidas de dilatación cervical, posición, borramiento, consistencia del cuello uterino y encajamiento fetal. La dilatación cervical, el borramiento y la estación se puntúan de 0 a 3 puntos, mientras que la posición cervical y la consistencia se puntúan de 0 a 2 puntos (Tabla 2). Sin embargo este método es subjetivo y tiene poca reproducibilidad [53].

Asimismo, se han utilizado otras variables obstétricas para este propósito, como la longitud cervical, la edad materna, la estatura, el peso, la paridad y el peso del feto [54–58]. Algunos estudios han reportado valores de AUC para la longitud cervical y para la dilatación cervical de 0.689 y 0.72 respectivamente [56]. En cuanto al índice Bishop y la longitud cervical, llegan a valores de AUC de 0,39 y 0,69, respectivamente en [55] y Prado et al, (2016) encontraron un AUC = 0,60 para el peso fetal. Estos valores demuestran la escasa capacidad predictiva de las variables obstétricas por lo que en la actualidad no hay modelos confiables disponibles para predecir el resultado de la inducción del trabajo de parto en la práctica clínica con datos obstétricos comunes.

Tabla 2. Sistema de puntuación Bishop [59]

Criterios	Puntos			
	0	1	2	3
Dilatación cervical (cm)	0	1-2	3-4	> 5
Borramiento cervical (%)	0-30	40-50	60-70	80-100
Consistencia cervical	firme	Intermedia	Blanda	n.a
Posición cervical	posterior	Media	Anterior	n.a
Altura de la cabeza fetal	-3	-2	-1, 0	+1, +2

1.5 Monitorización de la dinámica uterina

El primer efecto de una contracción uterina (CT) es el aumento de la presión interna del útero. Las técnicas utilizadas en la práctica clínica para la monitorización de las contracciones se basan principalmente en la medición directa (interna) o indirecta (externa) de la presión del útero. La monitorización de la dinámica uterina se realiza evaluando diferentes parámetros derivados de las contracciones uterinas (Figura 18):

- Frecuencia: número de contracciones registradas en un periodo de 10 minutos.
- Tono basal: presión intrauterina existente en un útero en reposo.
- Intensidad: diferencia de presión medida desde el tono basal del útero hasta la amplitud pico de la contracción uterina (de 30 a 50 mmHg).
- Duración: tiempo transcurrido desde que se inicia una contracción y se recupera el tono basal.

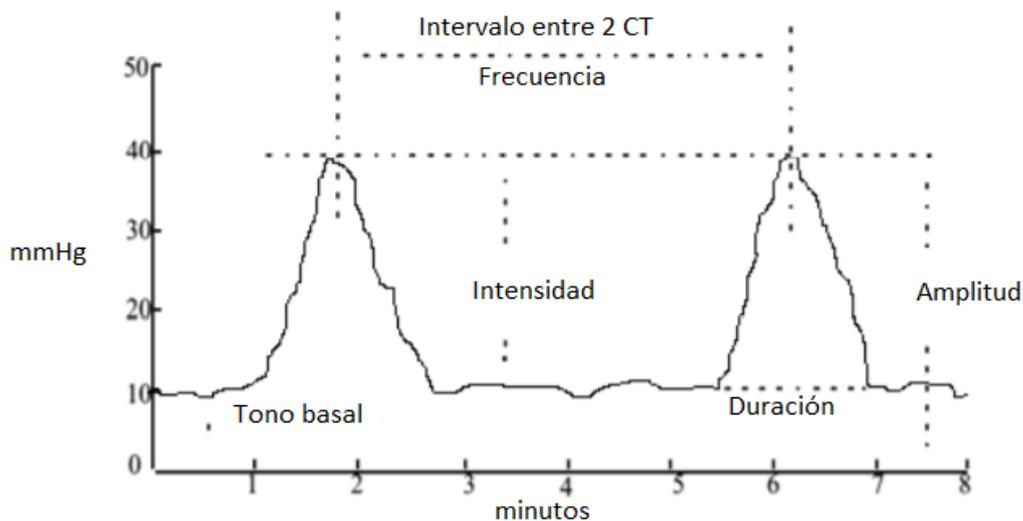


Figura 18. Ilustración de las contracciones uterinas y sus parámetros, editado de [27]

Se puede suponer que la actividad uterina es adecuada si se está produciendo un progreso en el trabajo de parto (dilatación cervical progresiva y descenso fetal).

Durante el trabajo de parto, la monitorización precisa de la actividad uterina es esencial para evaluar la condición de la madre y el feto. En la práctica, la frecuencia cardíaca fetal (FCF) se controla en combinación con la actividad uterina para evaluar la respuesta fetal a cada contracción [60]. Después de una contracción uterina, los cambios sutiles de la FCF o la ausencia total de la variabilidad de la FCF pueden ocurrir como primeros signos de sufrimiento fetal. Además, cuando ocurren complicaciones, como un progreso deficiente del trabajo de parto, la evaluación cuantitativa de la actividad uterina puede guiar al médico a optar por intervenciones médicas específicas, como el aumento del trabajo de parto con la ayuda de fármacos como oxitocinas o prostaglandinas. La falta de progreso en el trabajo de parto puede deberse a contracciones uterinas inadecuadas. Por otro lado, la actividad uterina excesiva, como en la placenta abrupta en la que la tocografía puede mostrar un patrón de contracción uterina con 9-10 contracciones por 10 minutos y sin período de descanso entre las contracciones, puede causar una perfusión placentaria inadecuada, y por lo tanto dar lugar a hipoxia fetal y acidosis [61,62]. Por otra parte, cuando es necesario inducir o aumentar el trabajo de parto, el médico debe ser consciente de la actividad uterina, ya que la sobreestimulación puede llevar a un compromiso fetal o incluso a una ruptura uterina. Por ello, en la práctica clínica es indispensable realizar una monitorización de la dinámica uterina. Existen varios métodos para monitorizar la actividad uterina. Cada método tiene sus ventajas e inconvenientes y es más o menos

aplicable según la situación clínica de la mujer. A continuación, se detallan cada una de las técnicas empleadas para este fin.

1.5.1 Presión intra-uterina (IUP)

Es la técnica estándar de oro (*gold standard*, en inglés) en la que se obtiene la presión intrauterina a partir de la inserción de un catéter de presión directamente en la cavidad uterina. Esta técnica permite medir la presión generada por el miometrio durante el trabajo de parto utilizando un catéter que registra cambios de presión que se originan debido a las contracciones. Esta técnica proporciona la mejor información sobre las contracciones uterinas, ya que permite la cuantificación exacta del efecto mecánico de las contracciones, pero la utilidad clínica de esta técnica está limitada por su invasividad, ya que requiere la rotura de la membrana corioamniótica para insertar el catéter de presión, lo cual está asociado al aumento del riesgo de posibles infecciones [63]. Un estudio prospectivo con 408 pacientes [64], manifestó que el 97.7% de las pacientes que desarrollaron infección intraamniótica se monitorizaron con catéter de presión intrauterina, respecto al 69.6% del grupo que no se monitorizó. Otras posibles complicaciones poco frecuentes que se han registrado son: perforaciones uterinas, hemorragia fetal, debidas a la punción de un vaso fetal o a desprendimiento de la placenta. Por estas razones, normalmente se suele obtener registros de IUP exclusivamente durante el trabajo de parto activo y su uso generalmente se limita a casos complicados o durante la inducción o el aumento del trabajo de parto.

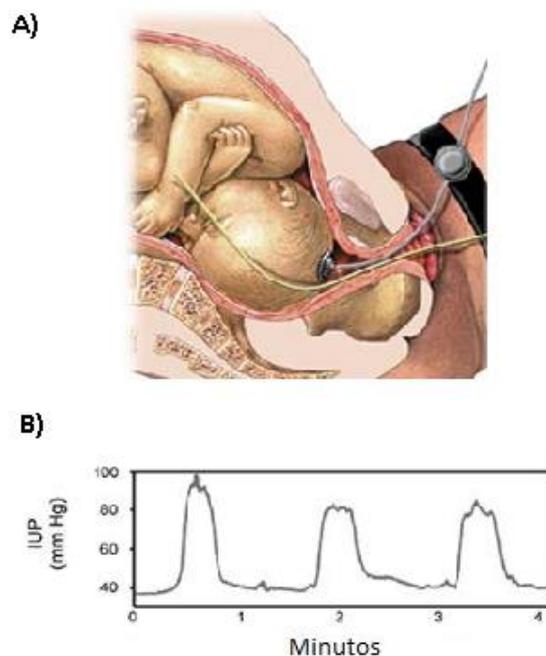


Figura 19. Presión intrauterina: A) Catéter de presión [65], B) Registro IUP [63]

Para la evaluación de los registros de IUP, se han propuesto varias unidades de medida en la literatura:

- Unidades Montevideo[66]: se define como el producto de la frecuencia de contracción (número de contracciones en un intervalo de 10 minutos) y el valor medio de la amplitud máxima de las contracciones en dicho intervalo de 10 minutos (expresada en mmHg), es un parámetro comúnmente utilizado. Sin embargo, este parámetro es insensible a la duración de cada contracción y no proporciona distinción entre una máxima presión mantenida solo durante un breve instante y otra mantenida durante un período más largo.
- Unidades Alejandría: para superar el problema anterior, El-Sahwi et al.,[67] definieron esta unidad como la amplitud del pico de contracción promedio (en mmHg), multiplicada por la duración promedio (en minutos) y multiplicando por el número medio de contracciones en 10 minutos.
- Área bajo la curva IUP[68]: se obtiene integrando el registro IUP en un periodo de 10 minutos
- Área bajo la curva de presión activa [69]: se obtiene al eliminar la presión de tono basal e integrando en un período de 10 minutos.

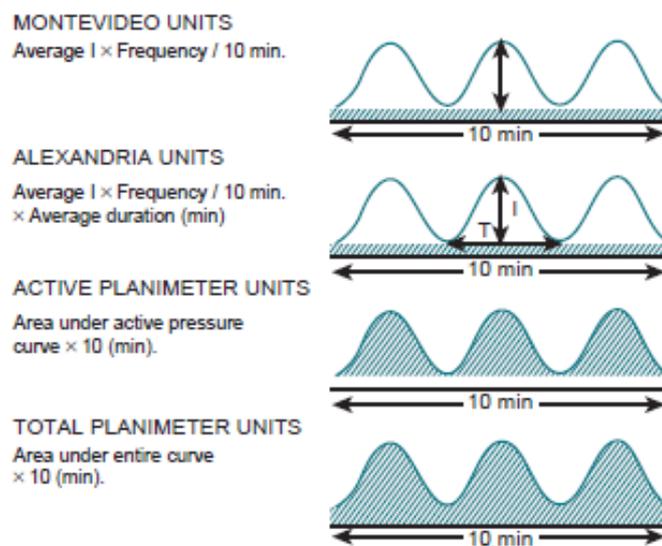


Figura 20. Métodos disponibles para la cuantificación de la actividad uterina [70]

1.5.2 Tocodinamometría (TOCO)

Es la técnica más usada para la monitorización de la dinámica uterina en la práctica clínica. Consiste en la colocación de un sensor de presión sobre la superficie abdominal de la madre para medir el cambio de contorno que se produce durante una contracción (Figura 21A). Este sensor está conformado por galgas extensiométricas cuya resistencia eléctrica es variable con la deformación.

La técnica tiene la ventaja de ser inocua, no invasiva, de fácil manejo y rápido. Se puede utilizar con cuello uterino cerrado y con membrana corioamniótica íntegra. No obstante, la desventaja es que la monitorización con TOCO no provee información precisa de la medida de la presión interna y no permite medir ni el tono ni la intensidad ni la duración de las contracciones. En la Figura 21B se puede observar 2 registros de tocodinamómetro (TOCO) de una paciente en trabajo de parto a término (trazo inferior) y de una paciente a término sin trabajo de parto (trazo superior). Se puede apreciar que las frecuencias de contracción son aproximadas, e incluso algunas de las amplitudes, son iguales. Esto resulta problemático para el clínico cuando se usa el dispositivo TOCO para distinguir entre los dos tipos de pacientes.

La técnica no proporciona una medida fiable ya que se ve influenciada por diferentes factores como el grosor de la pared abdominal y la posición del sensor [71,72]. De hecho, la calidad del trazado de la curva de las contracciones se ve altamente influenciada por la posición materna y por su IMC (índice de masa corporal), siendo la calidad muy baja en pacientes obesas [73]. Además, es necesario un recalibrado y reposicionamiento del sensor para el correcto funcionamiento [73]: el tocodinamómetro requiere constante recalibrado entre 15 – 20 mmHg de línea basal [74], y debe estar correctamente colocado, en gestaciones a término se debe colocar en el fundus uterino, y en gestaciones pretérmino debe colocarse debajo del ombligo [75]. Por otra parte, el sensor se sujeta mediante correas ajustadas, pudiendo ser incómodo para la madre.

En algunas circunstancias como por ejemplo en trabajo de parto lentos o inducidos, obtener la información del tono basal, la duración y la frecuencia de las contracciones es primordial para los obstetras. Esta técnica no provee la calidad necesaria, por lo que se deben considerar otras técnicas para obtener una correcta monitorización materno-fetal.

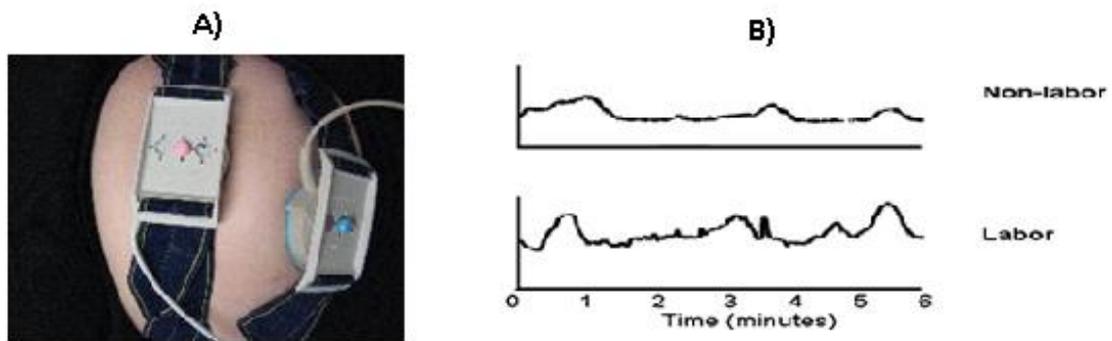


Figura 21. Tocodinamómetro: A) sensor, B) registro TOCO [16]

1.5.3 Electrohisterografía (EHG)

La electrohisterografía es una técnica de monitorización desarrollada para el diagnóstico médico en obstetricia, al igual que otras técnicas más conocidas como la electrocardiografía y la electroencefalografía. El electrohisterograma es el registro de la actividad mioeléctrica uterina captada mediante electrodos colocados en la superficie abdominal (Figura 22). El registro de EHG es el resultado de la captación, en la superficie abdominal materna, de la actividad eléctrica resultante de la despolarización y repolarización de millones de células uterinas durante el embarazo y el parto. La actividad global de estas células del musculo liso uterino dan lugar a ráfagas de potenciales de acción (EHG-*burst*). El electromiograma uterino surge de la generación y transmisión de estos EHG-*burst* en el músculo uterino y la contracción mecánica se ha demostrado que está asociada a un EHG-*burst*, siempre y cuando exista Ca^{2+} y se presente el acoplamiento electromecánico en las células miométriales.

Entre las principales ventajas del EHG es que su naturaleza no invasiva podría ser útil para evaluaciones clínicas de la actividad uterina durante el embarazo. Además, puesto que las contracciones son consecuencia directa de la actividad eléctrica uterina y que las contracciones efectivas se asocian con el reclutamiento de un mayor número de células activas disparando múltiples potenciales de acción a la vez y con frecuencias de disparo altas (entre 17-25 Hz), es posible distinguir entre contracciones efectivas de no efectivas a partir del análisis de estas ráfagas pudiendo así distinguir entre las pacientes que se encuentran en situación de parto y de no parto (Figura 22B). A diferencia de otros métodos, se ha demostrado que el EHG proporciona información útil para deducir la eficiencia de las contracciones, ya que los cambios en la actividad mioeléctrica uterina se

han asociado con el progreso del embarazo y el inicio del parto. Así mismo, se ha demostrado su capacidad para la monitorización del parto en pacientes obesas cuyo patrón de contracciones exhibe una mejor correlación con el obtenido con el registro IUP que el obtenido por TOCO [73].

Por tanto, esta técnica ha emergido como una herramienta potencialmente poderosa para caracterizar el estado de parto gracias a su alta sensibilidad y especificidad [16,76].

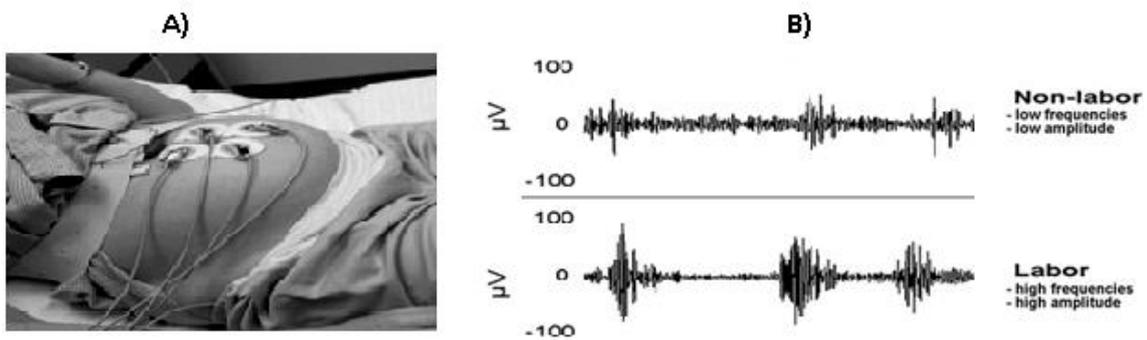


Figura 22. Electrohisterografía: A) Electroodos de superficie, B) Registro EHG [16]

1.5.3.1 Características de la señal EHG

El electrohisterograma está compuesto de actividad eléctrica en reposo (estado basal) y por ráfagas de potenciales de acción (EHG-*burst*) asociados con las contracciones uterinas. Los parámetros más frecuentemente utilizados para caracterizar las EHG-*burst* son: su duración, la amplitud pico a pico, la frecuencia de ocurrencia de las EHG-*burst* y su contenido espectral. En la Tabla 3 se resume el valor medio de estos parámetros divulgado por autores que han estudiado la actividad eléctrica uterina durante el embarazo y el trabajo de parto [76].

De los parámetros anteriormente citados, parámetros del contenido espectral de los EHG-*bursts* han sido los más empleados para caracterizar la señal de EHG. Las EHG-*burst* se componen principalmente de dos ondas: una onda lenta y una onda rápida superpuesta a la lenta. La onda lenta está asociada a la contracción mecánica cuya duración determina la duración de la contracción. Esta onda lenta se ha visto que esta sincronizada con la presión intrauterina y generalmente es bifásica; y su contenido de frecuencia varía de 0.014 a 0.033 Hz y su amplitud de 0.5 a 15 mV [76]. Se cree que esta onda no tiene importancia fisiológica, además del hecho de que su ancho de banda se superpone con la

fluctuación de la línea de base comúnmente relacionada con el estiramiento de la piel, los movimientos abdominales y de los electrodos, lo cual dificulta su interpretación [77]. Por esta razón la mayoría de los estudios de EHG suelen descartar esta componente y centrarse en la onda rápida. La onda rápida, por su parte, se compone a su vez de dos componentes: una onda rápida de alta frecuencia (FWH) y una onda rápida de baja frecuencia (FWL). La primera, relacionada con la excitabilidad de las células uterinas, y la segunda, relacionada con la propagación de la actividad eléctrica [78]. Las EHG-*burst* se componen principalmente de las dos ondas rápidas mientras que la onda lenta representa solo una pequeña aportación en la representación de esta señal. En la Figura 23 se pueden observar las dos componentes de la onda rápida (en negro) y cómo al sumarlas se aprecia que el resultado es aproximadamente igual al EHG-*burst* (en rojo).

Tabla 3: Parámetros electrohisterográficos durante el embarazo y trabajo de parto. [76]

Año	Autores	Posición de electrodos	Edad gestacional	Duración (s)	Fo (CT/min)	Onda lenta		Onda rápida	
						F (Hz)	Amp (mV)	F (Hz)	Amp (mV)
1986	Marque et al,	Externo	Tercer trimestre	74				0.2-3	
1992	Gondry et al,	Externo	Segundo trimestre	30-100				0.2-1	
1950	Steer and Hertsch	Externo	Parto			*	1-5	0.3-2	0.1-0.5
1952	Levy-Solal et al,	Externo	Parto	<40				0.25-1	1-3
1954	Steer	Externo	Parto					0.2-2	0.05-0.5
1958	Larks et al,	Externo	Parto			0.005	5-10		
1958	Hon et al,	Externo	Parto			*	<5	0.5-2	0.1-0.3
1958	Hon et al,	Interno	Parto			*	0.5	*	*
1970	Wolfs et al,	Interno	Parto	40-60				0.6	1
1970	Wolfs et al,	Externo	Parto	40-60				*	0.05-0.2
1979	Wolfs et al,	Interno	Parto	40	0.4			0.2-0.7	0.4-1
1984	Lopes et al,	Interno	Parto					*	0.1-1.8
1984	Planes et al,	Externo	Parto			<0.03	1-15	0.03-1	0.02-0.5
1986	Marque et al,	Externo	Parto	55		*	*	0.2-3	
1991	Paintar et al,	Cérvix	Parto					0.34	0.1-0.5

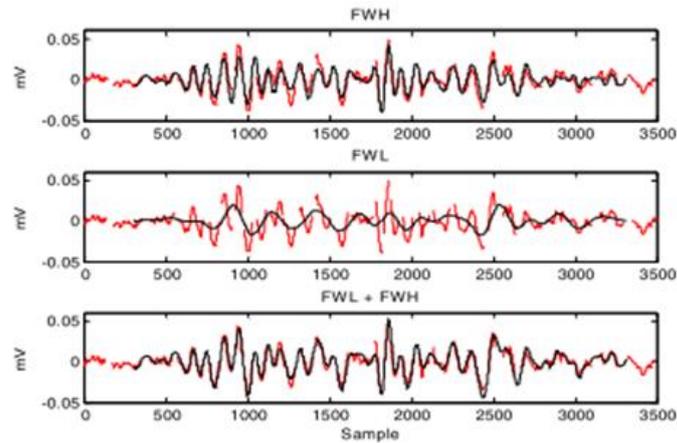


Figura 23. Ondas rápidas de las EHG-burst: en rojo las EHG-burst y en negro las dos componentes de la onda rápida de las EHG-burst [78]

El ancho de banda del EHG asociado con estos componentes se distribuye principalmente entre 0.2 y 1 Hz [63], aunque algunos autores consideran que puede extenderse hasta 4 Hz [79]. Muchos estudios omiten la componente FWL y se centran en el ancho de banda de 0.34 a 1 Hz, para minimizar la respiración y las interferencias cardíacas [63].

1.5.3.2 Evolución de las EHG-bursts durante el embarazo y el trabajo de parto.

Es ampliamente aceptado que los cambios en el músculo uterino que preceden al parto se reflejan en la señal mioeléctrica, que se puede registrar en la superficie abdominal. Aumentos en los siguientes parámetros de las EHG-burst se producen durante el período gestacional que conduce al parto: amplitud y potencia, tasa de producción de las EHG-burst y duración. A medida que progresa el embarazo y el trabajo de parto, se pueden esperar contracciones de mayor intensidad y, por lo tanto, una mayor amplitud de EHG. Esto es debido a que la actividad eléctrica es baja y descoordinada en etapas tempranas del embarazo, pero a medida que progresa el embarazo, se vuelve más intensa y coordinada facilitada por el incremento del número de uniones entre las células del miometrio [16]. En humanos, la amplitud pico a pico de la señal captada en superficie se sitúa en torno a los [0.02 – 0.3] mV [76].

La duración, otro parámetro temporal relacionado con las características de EHG, se analizó por Maner y Garfield 2007 donde se obtuvieron valores de desviación estándar de la duración de las EHG-burst significativamente más bajos para los registros a término que para los registros de no trabajo de parto a término. Se encontró la misma tendencia para el trabajo de parto prematuro versus los registros de no parto. Sin embargo, cuando se compararon los valores promedios de duración no se obtuvieron diferencias

significativas entre los grupos trabajo de parto y no parto ni en término ni en pretérmino [80].

En cuanto a los parámetros espectrales, se ha observado que el contenido espectral de las EHG-burst se desplaza a frecuencias más altas a medida que se aproxima el parto, en el rango de 0.34 a 1 Hz [81]. Teniendo en cuenta que para el rango de frecuencias [0.34 - 1] Hz el pico en la densidad espectral de potencias aumenta a medida que el tiempo al parto disminuye, este parámetro ha sido empleado como variable predictora del parto con 24 horas de antelación para los embarazos a término y hasta 4 días para los casos de parto prematuro [82]. Los aumentos en la energía de la actividad eléctrica y el aumento del contenido de alta frecuencia de los potenciales de acción se ven favorecidos por los cambios que ocurren en las propiedades eléctricas del miometrio durante el trabajo de parto para aumentar el flujo de corriente (y por lo tanto la fuerza contráctil) en el músculo uterino [63]. En la Figura 24 se muestra la evolución de la media de la energía relativa del espectro y la media de la frecuencia pico de la onda FWH a lo largo del embarazo. Se puede observar como el pico en frecuencia de la PSD aumenta a medida que avanza la gestación [78]. Otros estudios han demostrado que el útero tiene una actividad de alta frecuencia únicamente alrededor del 10 al 20 % del tiempo cuando se encuentra lejos del parto, y que esta actividad incrementa hasta el 80 a 90% del tiempo cuando faltan 24 horas o menos para que se produzca el parto [31]. Con el avance de la gestación, la tasa de potencia de la alta frecuencia frente a la baja frecuencia (FWH/FWL) aumenta, y se ha relacionado con la aparición de contracciones eficientes que tienen una mayor frecuencia, por tanto se reflejan valores más altos en los parámetros como la frecuencia media y la frecuencia mediana con la cercanía del parto [83] e incluso se ha podido demostrar que la evolución de dichos parámetros durante el embarazo difieren para los casos a término con respecto a los embarazos que finalizan en parto prematuro, sugiriendo la posibilidad de discriminar entre estos grupos en una etapa temprana del embarazo [84].

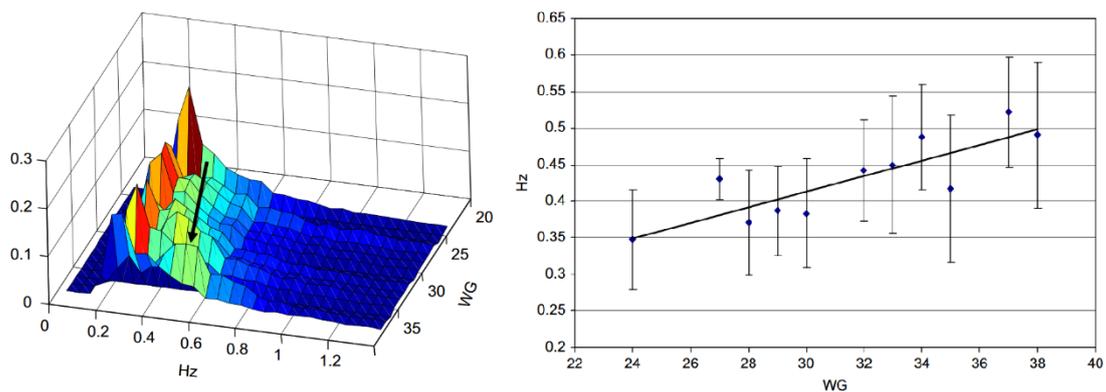


Figura 24. A la izquierda evolución de la energía espectral relativa media y a la derecha de la frecuencia pico de la FWH media ($n=110$), durante el embarazo [78]

Por otra parte, se ha demostrado que la actividad uterina espontánea contiene características no lineales [85]. Por lo tanto, también se han empleado técnicas que puedan caracterizar el comportamiento dinámico del sistema fisiológico subyacente en las señales EMG uterinas mediante parámetros no lineales. En un estudio, se constató que con la entropía muestral es posible evaluar el progreso del trabajo de parto [86]. Maner et al, 2007 [80] utilizaron la transformada wavelet en las trazas de las EHG-*bust* y posteriormente la dimensión fractal de la señal resultante. Demostraron que esta dimensión fractal generada por la descomposición wavelet puede discernir con éxito entre las pacientes que darán a luz espontáneamente dentro de las 24 h y las que no lo harán; además, puede clasificar a las pacientes antes del trabajo de parto versus pacientes de trabajo de parto.

1.5.3.3 Aplicaciones de los registros de EHG en obstetricia

Existen numerosos estudios de esta técnica con la finalidad de mejorar la monitorización del embarazo y el trabajo de parto. Estudios realizados en pacientes durante el embarazo y trabajo de parto demostraron que los registros de EHG permiten diferenciar entre contracciones de trabajo de parto (efectivas) y no trabajo de parto (no efectivas) [17,87–89]. Así mismo se ha utilizado para predecir si el parto se llevará a cabo o no dentro de 24 horas en pacientes a término a partir de la frecuencia máxima del espectro de densidad de potencia. Por otra parte, una gran cantidad de esfuerzo se ha realizado para predecir el parto prematuro [17,88,90–92]. Esta condición tiene un gran impacto clínico y predecirlo es muy importante para aplicar terapias que retrasen todo lo posible el parto y así el feto se desarrolle lo máximo posible. Lucovnik et al, 2011 encontró que la velocidad de propagación y la frecuencia pico del espectro de potencia puede identificar el parto pre-

término de forma más precisa que los métodos clínicos. Fergus et al, 2013 obtuvo un clasificador polinómico capaz de clasificar los partos prematuros con un AUC de 0.95 de la curva ROC. Luego Ren et al, 2015 mejoró la exactitud predictiva del parto pre-término usando análisis de descomposición de modo empírico de la señal EHG, llegando a obtener un AUC de 0.986. Otras de las aplicaciones de las que se ha explorado la utilidad del EHG es en la estimación de la presión intrauterina [63,93,94] así como también en la predicción del tipo de parto (vaginal vs cesárea)[95]; y unos pocos han estudiado la respuesta de la actividad mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto [96,97]. La Figura 25 muestra un resumen de las principales aplicaciones de EHG, a nivel de investigación, y los diferentes tipos de parámetros empleados en cada caso.

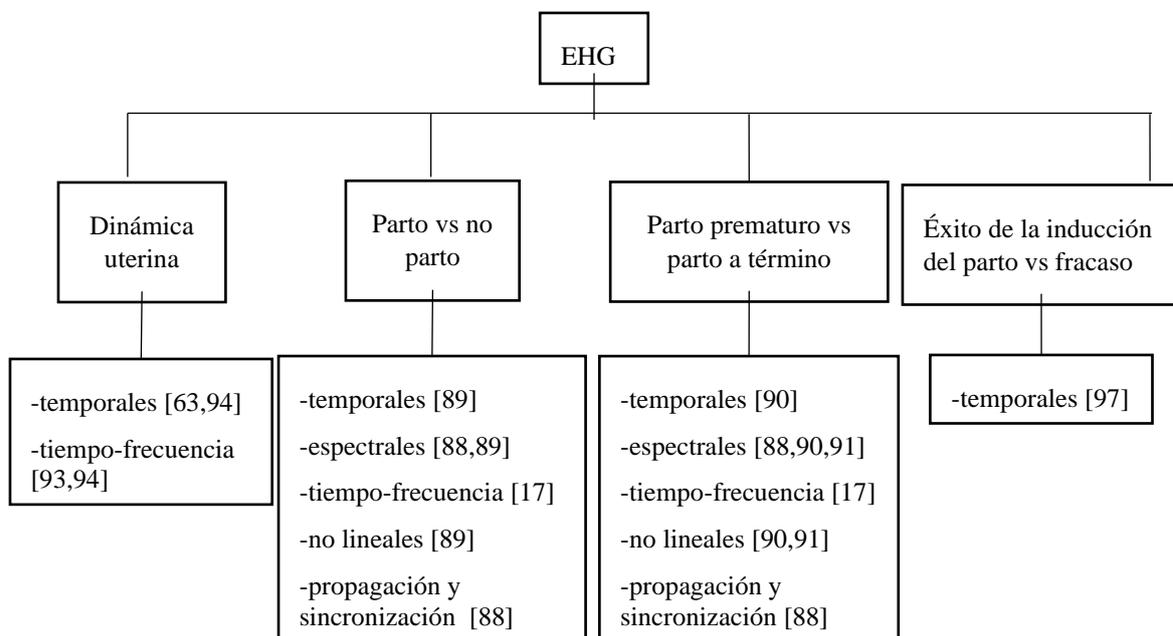


Figura 25. Aplicaciones del análisis de EHG y tipos de parámetros utilizados para su caracterización

1.5.3.4 EHG para la monitorización de la dinámica uterina

Se ha comprobado que esta técnica es de gran utilidad para detectar contracciones uterinas siendo más fiable que los registros de TOCO [71,98]. En estos estudios, comparando con el estándar de oro IUP, el EHG ha demostrado tener un desempeño significativamente mejor que TOCO con respecto al Índice de Consistencia de las Contracciones (CCI). Además, a diferencia de los registros de TOCO, el EHG no se vio afectado por la obesidad. En cuanto al TOCO, no se correlaciona bien con el estándar de oro IUP y falla con mayor frecuencia en pacientes obesos. Demostrando que el EHG proporciona una alternativa no invasiva confiable, independientemente de la constitución corporal.

Por otra parte, la generación y propagación de los potenciales de acción a través de un número adecuado de células son las causas principales de las contracciones del músculo uterino y del consiguiente aumento de la presión intrauterina (IUP). Por lo tanto, la actividad eléctrica registrada desde la superficie abdominal (EHG) puede proporcionar información esencial sobre la actividad uterina y permitir la predicción de la IUP asociada con cada contracción [72]. En este contexto, Jezewski et al, 2005 propusieron el valor cuadrático medio (RMS) de la señal EHG para estimar el patrón de la contracción y lo compararon con las señales de TOCO[99]. Ellos encontraron que el patrón de contracción estimado mostró una alta correlación con TOCO. Sin embargo, no reprodujeron la señal de IUP y su estudio se centró en el análisis y comparación de las contracciones consistentes. Skowronski et al, 2006 [100] utilizaron un filtro de Wiener para obtener una estimación de la IUP a partir de las señales EHG rectificadas. Los resultados mostraron que es posible estimar de forma no invasiva el IUP a partir de los registros de EHG. Sin embargo, el método requiere un período de inicialización de 10 minutos durante el cual se mide la señal IUP (señal deseada en el algoritmo de filtro de Wiener) para obtener los coeficientes del filtro Wiener, luego el modelo se aplica a la señal de EHG. Por lo que este método no es adecuado para la monitorización durante el embarazo y ambulatoria, ya que se necesita la ruptura de las membranas para obtener el registro de IUP. Rabotti et al., 2008 [93] estimaron la IUP calculando el primer momento estadístico no normalizado del espectro de frecuencias (UNFM) y luego mejoraron la exactitud de la estimación utilizando un modelo polinómico de segundo orden. Los coeficientes del modelo polinómico se calcularon para cada contracción y paciente, mientras que los términos constantes se establecieron en cero, ya que eliminaron el tono basal para el análisis. Luego, los coeficientes de un modelo global se obtuvieron al calcular los valores medianos de los coeficientes obtenidos en los segmentos de contracción de todas las pacientes. El hecho de que eliminen el tono de referencia hace que este método presente limitaciones a la hora de diagnosticar adecuadamente una hipertensión. Rooijackers et al, 2014 [94] propusieron una estimación de la presión intrauterina de baja complejidad al calcular el operador de energía de Teager (TE) de la señal de EHG. TE produjo un error cuadrático medio (RMSe) inferior que los métodos mencionados anteriormente utilizando los mismos datos. Aunque se reportaron buenos coeficientes de correlación entre las señales estimadas y la IUP, el RMSe medio de las estimaciones fue superior a 14 mmHg para todos los métodos comparados [94] . A pesar de las claras ventajas del método

propuesto basado en TE sobre los otros para la estimación del IUP, la principal limitación fue la variabilidad entre pacientes, es decir, se pudo observar una gran variabilidad entre pacientes en la amplitud de la señal de EHG sin observar grandes diferencias en la intensidad de las contracciones en el registro IUP; dando lugar a valores de RMSe altos. Las diferencias en la constitución corporal o factores obstétricos pueden ser responsables de esta variabilidad. Una mejora en la estimación de la IUP se puede lograr compensando las diferencias entre pacientes de los registros de EHG, lo cual, hasta ahora, no se ha abordado. Recientemente, Yang et al, 2017 [101] propusieron una estimación de la presión intrauterina utilizando métodos de deslizamiento de fase de Hilbert y métodos estadísticos para reducir los artefactos de movimiento, obteniendo buenos resultados de correlación con señales de IUP y una alta exactitud en la detección de las contracciones. Sin embargo, el resultado no fue una estimación de la IUP en unidades de mmHg, sino que, sólo realizaron una reproducción de la forma de onda de la IUP.

Tabla 4. Comparación de la exactitud de los estimados de IUP obtenidos usando los algoritmos descritos en la literatura realizado por [94]. L1 (derivación horizontal) y L2 (derivación vertical)

		r	RMSe (mmHg)
L1	Teager energy	0.68±0.12	13.9±2.8
	Spectrogram (Rabotti et al, 2008)	0.62±0.18	19.4±9.6
	RMS (Jezewski et al, 2005)	0.48±0.30	15.7±3.2
	ABS (Skowronski et al, 2006)	0.43±0.27	16.5±3.8
L2	Teager energy	0.68±0.25	20.4±8.8
	Spectrogram (Rabotti et al, 2008)	0.61±0.29	39.8±33.3
	RMS (Jezewski et al, 2005)	0.58±0.29	17.6±13.8
	ABS (Skowronski et al, 2006)	0.56±0.28	17.3±12.1

1.5.3.5 EHG para el estudio de la inducción del parto

Los registros de EHG se han utilizado para caracterizar la respuesta mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto [96,97]. Aviram et al, 2014 midió la actividad eléctrica uterina en 31 pacientes que se sometieron a la inducción del parto con comprimidos vaginales de PGE2. Las pacientes fueron monitoreadas antes y hasta 12 horas después de la aplicación vaginal de PGE2. El índice de la actividad eléctrica uterina (EUM) se definió como la actividad eléctrica media del músculo uterino durante un período de 10 minutos medido en unidades de micro-Joule (μJ). En este estudio se encontró que la actividad eléctrica uterina aumenta significativamente 2 horas después de

la aplicación vaginal de prostaglandina E2 (PGE2) y hasta 8 horas después de la aplicación de PGE2 [96]. Sin embargo, su objetivo no era predecir el éxito de la inducción del parto ni comparar las respuestas entre los grupos de éxito y fracaso (ver Figura 26).

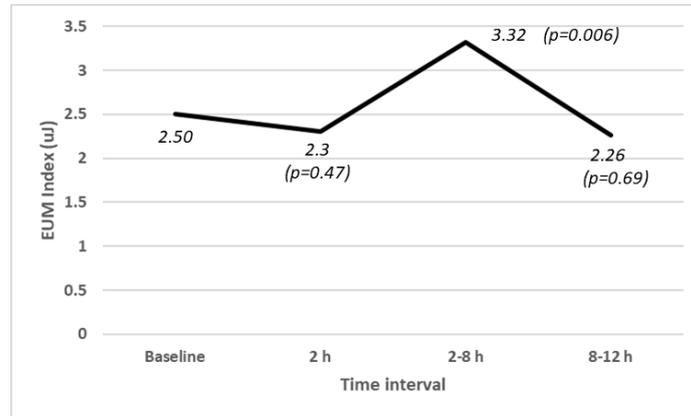


Figura 26. Cambio promedio en el índice EUM hasta 12 horas después de la aplicación de prostaglandina [96].

Toth et al, 2005 estudiaron la posibilidad de predecir el éxito de la inducción utilizando oxitocina y prostaglandina local [97]. La medición electromiográfica se realizó después de 30, 90, 150 y 270 minutos de la aplicación del fármaco. La actividad uterina la evaluaron por medio de un índice que toma en cuenta las características intrínsecas de las EHG-burst (número de impulsos, amplitudes, series, forma). Al comparar los valores del índice de la actividad uterina (IUA) entre las inducciones exitosas y no exitosas con oxitocina, se estableció una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el minuto 30 de la inducción, el cual luego desaparece y aparece nuevamente en el minuto 150 y persiste hasta la última medición en el minuto 270. Cuando se usaron vías locales de prostaglandina, la diferencia estadísticamente significativa en los valores del IUA ($p < 0.05$) entre las inducciones de parto exitosas y no exitosas aparecieron en el minuto 210 y se mantuvo significativo hasta la última medición (minuto 270).

Capítulo 2: *Justificación y objetivos*

2.1 Problemática asociada a los registros de la actividad uterina en aplicación clínica

En la práctica clínica habitual, se recurre a la monitorización la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y de la actividad uterina para valorar y asegurar el bienestar materno y fetal. La monitorización de la actividad uterina en clínica se realiza empleando dos técnicas, una invasiva y otra no invasiva, tal y como se ha comentado en el capítulo anterior: mediante un tocodinamómetro (TOCO) sujeto con una banda elástica sobre la superficie abdominal, o mediante un catéter de medida de presión intrauterina (*estándar de oro*). Sin embargo, ambas técnicas presentan limitaciones que hacen que se requiera la búsqueda de otras alternativas. Por un lado, la medida de la presión intrauterina al ser altamente invasiva está relacionada con el aumento de ciertos riesgos -como infecciones- y su uso se limita únicamente en situación de parto por requerir la ruptura de membranas. Por otra parte la tocografía, la técnica más extendida por su no invasividad, no aporta una medida fiable de la presión uterina y su registro se ve altamente influenciado por factores externos como el índice de masa corporal (IMC) de la mujer, la fuerza de ajuste de la correa, la posición del sensor, movimientos, entre otros.

Dado que los cambios en la excitabilidad y propagabilidad de la actividad eléctrica de las células uterinas son los responsables directos de la generación de las contracciones, la electrohisterografía ha demostrado ser una técnica potencialmente útil para la monitorización no invasiva de la dinámica uterina. Estudios previos [16,17] han revelado que la señal eléctrica uterina puede ser captada mediante electrodos en la superficie abdominal (EHG) y que está temporalmente correlacionada con las contracciones uterinas. De hecho, se han llevado a cabo estudios para obtener estimaciones de IUP a partir de los registros de EHG [94,99–101]. En dichos estudios, los modelos de estimación están diseñados para optimizar el error cuadrático medio de la diferencia entre cada muestra estimada y la muestra de IUP correspondiente (optimización de señal de presión). Sin embargo, hay otros parámetros de IUP, como la amplitud del pico de contracción y el tono, que son importantes para la evaluación del progreso del trabajo de parto. Por lo tanto, diseñar modelos con diferentes criterios de optimización sería de gran utilidad para estimar con mayor precisión la presión intrauterina y sus parámetros clínicamente relevantes, y de esta manera, asistir de mejor forma a los clínicos en la monitorización de las contracciones durante el parto.

Por otra parte, un gran porcentaje de los partos son inducidos, siendo uno de los procedimientos más frecuentes en obstetricia. De hecho, entre el 15 y el 25 por ciento de los partos que se realizan en España son inducidos [102]. La organización mundial de la salud recomienda que se lleve a cabo una inducción del trabajo de parto en mujeres que superaron las 41 semanas de gestación [103]. Sin embargo, no todas las inducciones terminan en un parto vaginal, asociándose a un aumento de la tasa de cesáreas, con sus implicaciones de riesgo e implicaciones económicas asociadas. Predecir el éxito de la inducción del parto es un aspecto clave para planificar mejor el trabajo de parto, mejorar el bienestar materno y fetal y reducir los costos sanitarios. Por ello, se han realizado esfuerzos [55,57,97,104,105] para identificar factores predictores del éxito o fracaso de la inducción para permitir el tratamiento adecuado de las pacientes y tratar de desarrollar intervenciones para reducir el fracaso de inducción sin tener mucho éxito. Los agentes farmacológicos comúnmente empleados en la inducción actúan directamente modificando las propiedades bioeléctricas de las células uterinas [106], dicha información no está disponible en la información puramente mecánica obtenida con los registros tradicionales. En la actualidad, se están realizando grandes esfuerzos para diferenciar entre contracciones efectivas y contracciones no efectivas y entre partos prematuros y a término mediante el análisis de los registros de EHG. No obstante, existen pocos estudios sobre la respuesta mioeléctrica uterina a los medicamentos empleados en la inducción del parto que puedan servir como herramienta de ayuda en la predicción del resultado de la inducción del parto en función del registro de EHG. A pesar de demostrarse que el EHG aporta información valiosa para la monitorización no invasiva de la dinámica uterina [71], no se ha visto una traslación de esta técnica al uso clínico. Para que se dé lugar a esta traslación, se requiere que la electrohisterografía sea capaz de atender las principales demandas de los médicos, verificando su utilidad en escenarios clínicos (como es el caso de las inducciones del trabajo de parto y la monitorización del trabajo de parto) mediante el uso de sistemas de fácil uso en el entorno clínico y que aporten información fácilmente interpretable por los facultativos.

2.2 Objetivos generales

La presente tesis doctoral tiene como objetivos generales:

- **Caracterizar de la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del trabajo de parto a partir de registros EHG (Capítulo 3).**
- **Desarrollar y valorar sistemas de ayuda al diagnóstico para predecir el éxito de la inducción del trabajo de parto de forma temprana, tras las primeras horas tras iniciarse el proceso de inducción, en base a parámetros de EHG (lineales y no lineales) junto con los parámetros obstétricos habituales (Capítulo 4).**
- **Desarrollar y valorar diferentes modelos de estimación de la presión intrauterina en base a registros de EHG en mujeres que se encuentran en periodo activo del trabajo de parto (Capítulo 5).**

2.2.1 Objetivo general 1: Objetivos específicos

- Analizar la respuesta electrofisiológica del útero a partir de la evolución de los parámetros de EHG computados durante la inducción del trabajo de parto.
- Comparar la respuesta electrofisiológica entre los casos de éxito de inducción del trabajo de parto y los casos de fracaso para dos fármacos (dinoprostona (prostaglandina PGE₂) y misoprostol (prostaglandina PGE₁)).
- Identificar parámetros discriminadores del éxito de la inducción del trabajo de parto.
- Comparar la respuesta electrofisiológica del útero entre los fármacos empleados en la inducción a partir de la evolución de los parámetros computados.

2.2.2 Objetivo general 2: Objetivos específicos

- Diseñar, implementar y valorar sistemas predictores de alcanzar periodo activo de parto tras inducción farmacológica basados en *machine learning*.
- Diseñar, implementar y valorar sistemas predictores de alcanzar parto vaginal tras inducción farmacológica basados en *machine learning*.

2.2.3 Objetivo general 3: Objetivos específicos

- Diseñar, implementar y valorar herramientas para la estimación de la señal de presión intrauterina (IUP), a partir de la señal EHG
- Diseñar, implementar y valorar herramientas para la estimación de la máxima presión de contracción uterina, a partir de la señal EHG
- Diseñar, implementar y valorar herramientas para la estimación del tono uterino, a partir de la señal EHG

Diseñar, implementar y valorar algoritmos específicos para reducir la variabilidad inter-paciente

Capítulo 3: *Caracterización de la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del parto.*

3.1 Introducción

Como se ha mencionado en el capítulo 1, la inducción del parto es un escenario obstétrico muy frecuente -entre el 15 y 25% de todos los partos en España [102]- cuyo objetivo es lograr el parto vaginal. Durante este proceso, la monitorización de la actividad uterina también es fundamental para determinar la respuesta uterina a los fármacos de inducción del parto, para evaluar el bienestar fetal ayudando a los médicos a valorar el progreso del trabajo de parto y su resultado (éxito o fracaso de la inducción) y por tanto realizar una óptima gestión de este.

Al día de hoy, como ya se comentó anteriormente, se utilizan dos técnicas para la monitorización de la dinámica uterina: 1) la presión intrauterina que aporta una medida confiable, pero su invasividad es su principal limitación, ya que requiere la ruptura de las membranas [107]; 2) la tocodinamometría, la cual es ampliamente utilizada por ser una técnica no invasiva pero no proporciona información confiable, a menudo experimenta pérdida de contracciones [71], puede ser necesario volver a colocar el sensor y su interpretación depende en gran medida de la subjetividad del examinador. Por su parte, el electromiograma uterino (EHG) ha demostrado ser una técnica potencialmente útil para monitorizar la dinámica uterina. Esta técnica se utiliza para proporcionar información sobre la actividad mioeléctrica uterina durante el embarazo y el trabajo de parto. La mayoría de los estudios se centran solo en el análisis de las contracciones uterina (consecuencias de las EHG-burst) [80,88,108], y otros realizan un análisis completo de registros EHG que incluye actividad contráctil y actividad del útero en reposo [79,91].

La caracterización de EHG se ha utilizado en varias aplicaciones, como en la predicción de partos a término y pretérmino, pero muy pocos estudios se han centrado en el estudio de la respuesta de la actividad mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto [96,97]. En ellos, la caracterización de la señal EHG se basa principalmente en la amplitud de la señal (la cuál es dependiente de múltiples factores no relacionados necesariamente con la actividad uterina) y solo Toth et al, 2005 [97] examinaron la posibilidad de predecir el éxito de la inducción del trabajo de parto mediante la comparación de un índice de la actividad uterina entre inducciones exitosas y fallidas. En Aviram et al, [96] se emplea índice EUM definido como la actividad eléctrica media del músculo uterino durante un período de 10 minutos medido en unidades de microjulio (μJ , microwatt segundo [μWs]). Los principales hallazgos de este estudio son que la actividad eléctrica uterina no cambia significativamente en las 2 horas inmediatas después de la inserción vaginal del fármaco

(prostaglandina E2, PGE2), y que la actividad eléctrica uterina aumenta significativamente comenzando 2 horas después y hasta 8 horas después de la aplicación de PGE2. Por otra parte, en dicho estudio no se diferenciaron entre grupos de éxito y de fracaso de inducción para determinar si existían diferencias en la respuesta uterina al fármaco de inducción del parto entre estos grupos, y así, evaluar la posibilidad de predecir el éxito de la inducción del parto. Por su parte, Toth et al, 2005 [97] analizaron la actividad eléctrica del miometrio durante la inducción del parto en pacientes a las que se les administró oxitocina (a 54 pacientes), dinoprostona 0.5 mg intravaginal (a 20 pacientes) y dinoprostona 2 mg (a 21 pacientes). El EHG se registró 30, 90, 150 y 270 minutos después de la aplicación del fármaco para la inducción del parto. Las EHG-*burst* se analizaron por separado (número de impulsos, amplitudes, series, forma) y para cada registro se obtuvo un índice de la actividad uterina (IUA) que toma en cuenta esta información. La actividad uterina se comparó entre las pacientes que alcanzaron un parto vaginal y las que no. Al comparar los valores de IUA entre inducciones exitosas y no exitosas cuando se utilizó dinoprostona, se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de IUA ($p < 0.05$) en el minuto 210 y se mantuvo hasta la última medición. Sin embargo, no se tiene respuesta a si la distribución del contenido espectral y los parámetros de complejidad de la señal de EHG experimentan cambios durante la inducción del parto por los fármacos (prostaglandinas), y si estos parámetros derivados de las EHG-*burst* (señal asociada a las contracciones) también se pueden utilizar para desarrollar herramientas para predecir el éxito de la inducción del parto.

Por lo tanto, el objetivo del presente capítulo de la presente tesis doctoral fue caracterizar y comparar la respuesta mioeléctrica uterina, mediante el análisis de los cambios en las características de las EHG-*burst* asociados a la actividad contráctil uterina, en las primeras horas del proceso de inducción. Para ello, se calcularon parámetros temporales, espectrales y de complejidad a partir de las EHG-*burst* y se identificó un conjunto de parámetros capaces de distinguir entre inducciones exitosas y no exitosas. Esto último de gran interés para mejorar el bienestar materno y fetal, para reducir los costos de atención médica y para una mejor gestión del trabajo de parto.

3.2 Materiales y métodos

3.2.1 Base de datos y protocolo de registro

Se realizó un estudio observacional en pacientes embarazadas ingresadas en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en Valencia, España, para la maduración cervical y el parto inducido por misoprostol (prostaglandina E1) o por inserciones vaginales de dinoprostona (prostaglandina E2). Los criterios de inclusión para la inducción del parto fueron: gestación postérmino (mayor a 41 semanas de gestación) con embarazo único, paridad nula, presentación cefálica y el cuello uterino desfavorable (definido índice Bishop ≤ 6). Los criterios para excluir a las pacientes fueron: enfermedad cardíaca, renal, pulmonar o hepática activa, placenta previa, preeclampsia grave, sangrado vaginal durante el embarazo, rotura prematura de membranas, cesárea previa y sospecha de compromiso fetal (restricción del crecimiento oligohidramnios, anomalías fetales conocidas, etc.)

Se realizaron setenta y dos sesiones de registro sobre pacientes embarazadas con embarazos postérmino admitidas para maduración cervical e inducción del parto en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en Valencia, España. El estudio se adhirió a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la junta de ética médica local. Las pacientes fueron informadas de la naturaleza del estudio y proporcionaron consentimiento informado por escrito. Los datos obstétricos recopilados incluyeron: la edad materna, el índice de masa corporal (IMC), la paridad, las gestaciones, la puntuación de Bishop antes de la inducción y el tiempo para alcanzar el período activo de parto (PAP), siendo éste el tiempo que transcurre desde que se administra el fármaco hasta que la mujer experimenta dinámica regular con 3–5 contracciones cada 10 min, 4 cm de dilatación y borramiento cervical. Los registros se dividieron en dos grupos según el fármaco administrado para la inducción del parto: al Grupo 1 (G1) se le administró 25 μ g de misoprostol vía vaginal (Misofar, Bial, Coronado, Portugal) con dosis repetidas de hasta cuatro administraciones cada 4 horas. Al grupo 2 (G2) se le administró 10 mg de dinoprostona (Propess, Ferring, Alemania) vía vaginal en una sola dosis. En el presente capítulo, primero los grupos se subdividieron en grupos de éxito y fracaso de la inducción, según si se logró o no PAP: éxito si la mujer alcanza PAP, fracaso si la mujer no alcanza PAP. Con ello se pretendió evaluar y comparar el éxito del fármaco para activar la dinámica uterina necesaria para el parto: G1S (misoprostol-éxito; N=31), G1F (misoprostol-fracaso; N=4), G2S (dinoprostona-éxito; N=32), G2F (dinoprostona-fracaso; N=5).

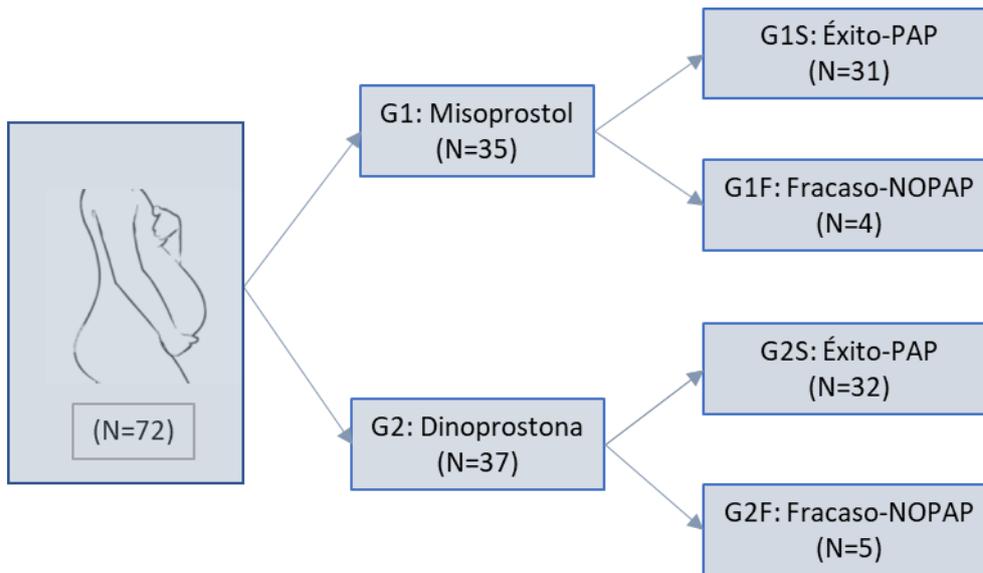


Figura 27. Población de estudio y distribución de los grupos para estudio de caracterización del éxito de la inducción del parto.

Las características obstétricas y la tasa de éxito de ambos grupos (G1 y G2 respectivamente) se resumen en la Tabla 5. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado, la prueba t pareada y la prueba de Wilcoxon o Mann-Whitney, según corresponda. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\alpha = 0.05$) en los datos obstétricos entre ambos grupos (edad materna, IMC, paridad, gestación, tasas de partos vaginales, tasa de inducción exitosa, tiempo para alcanzar el período activo de parto, resultados neonatales como pH arterial y venal), excepto en el caso del índice Bishop, que fue significativamente más bajo en G1 que en G2 ($p = 0.011$), lo que significa que las condiciones de inicio de la inducción del parto fue más desfavorable para el grupo G1.

Respecto al protocolo de registro, a cada mujer, previo a la colocación de los electrodos, se le preparó cuidadosamente la superficie abdominal con un gel exfoliante (Nuprep, Weaver and Company, EE. UU.) para reducir la impedancia electrodo-piel. Luego se colocaron cuatro electrodos monopolares de Ag / AgCl desechables (3M red dot 2560) sobre la superficie abdominal (Figura 28). La elección de la posición de los electrodos se realizó de la misma manera que en numerosos estudios de EHG: se colocaron 2 electrodos (M1 y M2) a cada lado de la línea media en la zona supraumbilical con una distancia entre electrodos de 8 cm para obtener una señal bipolar tal y como se observa en la Figura 28 [94,109,106].

Tabla 5. Datos obstétricos de las pacientes inducidas y sus resultados de la inducción del parto.

Variables obstétricas	misoprostol (N=35)	dinoprostona (N=37)	P-valor
Edad (años)	31.3±4.2	32.0±5.0	0.419
IMC (kg/m2)	29.8±4.6	28.01±3.5	0.066
Paridad	1.4±0.6	1.46±0.7	0.946
Gestación	0.11±0.40	0.11±0.31	0.792
Bishop	1.5±1.1	2.2±1.04	0.011
Parto vaginal	23 (66%)	23 (62%)	0.754
>24h	12/23 (52%)	11/23 (48%)	0.768
≤24h	11/23 (48%)	12/23 (52%)	
Periodo activo del trabajo de parto	31 (89%)	32 (86%)	0.789
Tiempo al periodo activo del trabajo de parto (horas)	15.8±9.13	18.0±12.44	0.657
Cesáreas	12	14	0.754
pH arterial	7.26±0.06	7.26±0.07	0.85
pH en vena	7.29±0.06	7.30±0.07	0.17



Figura 28 Configuración de electrodos de superficie para obtener los registros de EHG monopolares (M1, M2). [110]

Los electrodos se conectaron a un bioamplificador del propio grupo (Figura 29) que amplifica las señales captadas con una ganancia de 2059 V/V y realiza un filtrado pasa-banda entre [0.1 - 150] Hz. Este ancho de banda, si bien es muy amplio en comparación con el ancho de banda de la señal de EHG (0.2-4Hz), se seleccionó así para llevar a cabo otros estudios como detección del ECG fetal que trabaja en anchos de banda superiores. Por ello, posteriormente, a esta señal se aplicó un preprocesado tal y como se detalla en el siguiente apartado. Las señales amplificadas y filtradas se digitalizaron mediante un convertidor analógico-digital de 24 bits de resolución con una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Los datos recogidos se guardaron en bloques de un minuto de duración sobre una tarjeta microSD incluida en el propio módulo. Las señales de TOCO y/o IUP se registraron al mismo tiempo por un monitor comercial Corometrics 250cx (General Electric Healthcare), el cual envía los datos a una PC a una frecuencia de muestreo de 4 Hz. La señal IUP solo se registró cuando fue posible (registros realizados en periodo activo de parto). Las señales EHG, TOCO y en caso de existir, IUP, se almacenaron para análisis posterior. Los registros comprendieron 30 minutos de actividad basal (antes de la administración del fármaco) y 4 horas después de la administración del fármaco.



Figura 29. Bioamplificador utilizado para captar la señal EHG.

3.2.2 Pre-procesado de la señal EHG

Para eliminar la interferencia y el ruido de baja y alta frecuencia, las señales monopolares captadas, M1 y M2, se filtraron digitalmente mediante la implementación de un filtro paso banda digital bidireccional Butterworth de orden 5 con frecuencias de corte inferior y superior de 0.2 y 4 Hz respectivamente para eliminar las componentes no deseadas.

Subsecuentemente se realiza un diezmado de la señal para reducir la frecuencia de muestreo a 20 Hz para así reducir la cantidad de datos y el costo computacional dando lugar a señales preprocesadas M1P y M2P. Finalmente se obtiene un registro bipolar digitalmente para reducir las interferencias de modo común a partir de los registros monopolares (M1P y M2P) como se indica a continuación:

$$Bip = M2P - M1P \quad (1)$$

3.2.3 Segmentación de los trenes de pico de potencial de acción (EHG-burst)

Para llevar a cabo la caracterización de las EHG-burst, primero se realizó una segmentación manual de los mismos a partir de la señal bipolar siguiendo criterios establecidos en estudios previos del grupo de investigación [111]:

- Las EHG-burst debían presentar un incremento de amplitud y/o frecuencia en comparación con la actividad mioeléctrica en reposo.
- Duración mínima de 30 segundos.
- Ausencia de artefactos durante la contracción

En la Figura 30 se muestra un registro de 20 minutos de una paciente dónde se han marcado en rojo las contracciones analizables y en negro las contracciones descartadas siguiendo los criterios antes mencionados.

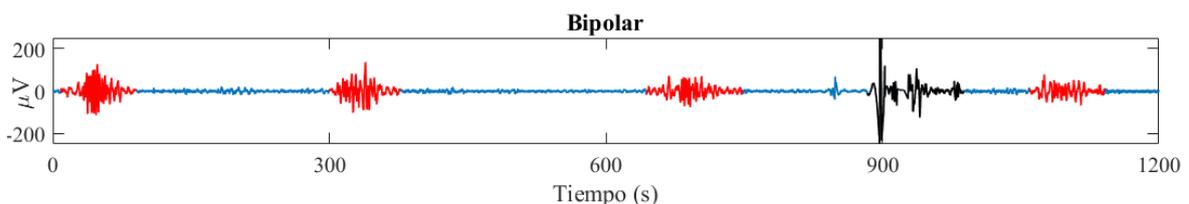


Figura 30. Segmentación de contracciones en un registro de 20 minutos: En rojo contracciones segmentadas como analizables y en negro contracciones descartadas.

3.2.4 Parametrización de las EHG-burst

Posteriormente a la segmentación manual de las contracciones, se procede a computar un conjunto de parámetros temporales, espectrales y de complejidad a cada uno de las EHG-burst presentes en el registro para su caracterización que han sido empleados en la literatura para caracterizar las EHG-burst en diferentes tipos de estudios, relacionados con la predicción del parto prematuro o el horizonte temporal del trabajo de parto.

3.2.4.1 Parámetros temporales

Normalmente la dinámica uterina se monitoriza clínicamente mediante técnicas tocográficas que consisten en medir el aumento de la presión resultante del acortamiento de las fibras musculares uterinas durante la contracción, que proporciona información sobre la amplitud, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. Por ello los parámetros temporales, duración, amplitud pico a pico y el número de contracciones (NCT) se extrajeron cada 30 minutos, ya que esta información resulta familiar para los obstetras en la gestión del parto. Adicionalmente se computa la energía Teager. Ésta corresponde al cálculo de la energía instantánea, tomando en cuenta no solo la amplitud de la señal sino también su contenido en frecuencia [112]. La descripción de estos parámetros se detalla a continuación:

- **Duración:** corresponde al tiempo en segundos desde el inicio hasta el final de la contracción. La duración de las contracciones disminuye entre 24 - 48 h antes de que tenga lugar el parto situándose alrededor de los [40 - 60] s [76]
- **Amplitud pico a pico:** corresponde a la diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de amplitud del EHG-*burst* en microvoltios (μV). La amplitud de las contracciones tiende a incrementar a medida que se acerca el parto. En la fase activa del parto, las contracciones pueden alcanzar presiones máximas de entre 50 y 80 mm Hg o incluso mayores cuando se usa oxitocina o prostaglandinas para inducir el parto [113].
- **NCT:** el número de contracciones presentes en una ventana de análisis (incluyendo contracciones artefactadas). En la literatura se ha observado que el número de contracciones en la fase activa del trabajo de parto suele ser de al menos tres contracciones en diez minutos [30]
- **Energía Teager:** toma en cuenta que la energía requerida para generar una señal de alta frecuencia es mayor que generar una señal de baja frecuencia. Así pues, la energía es directamente proporcional no solo al cuadrado de la amplitud sino también al cuadrado de la frecuencia. El algoritmo fue propuesto por Kaiser [112] y la energía instantánea ($\Phi[n]$) se obtiene como

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

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

Para obtener la energía total basta con sumar la energía en cada instante n

$$E = \sum_{n=1}^N E_n = \sum_{n=1}^N x_n^2 - x_{n+1}x_{n-1} \quad (3)$$

Siendo x_n la señal EHG-*burst* y N el número de muestras.

Este parámetro es directamente proporcional a la frecuencia y a la amplitud de la señal, ambas variables se espera que tengan un aumento a medida que se acerca el parto por lo que se espera una tendencia de aumento en este parámetro. En la literatura, este parámetro no se ha utilizado directamente a las EHG-*burst* para su caracterización pero si se ha utilizado en la estimación de la presión intrauterina y para la predicción del parto prematuro después de aplicar los métodos de descomposición de modo empírico y descomposición de paquetes *wavelets* a la señal completa [114]. Aunque el parámetro toma en cuenta tanto la amplitud como la frecuencia de la señal, solo se requiere la señal en el dominio del tiempo para realizar su cómputo: la muestra en el instante n, la muestra en el instante n-1 y la muestra en el instante n+1. Por este motivo este parámetro se presenta en el conjunto de los parámetros temporales.

3.2.4.2 Parámetros espectrales

Como se comentó en el capítulo 1, los componentes espectrales (FWH y FWL) se distribuyen principalmente en el ancho de banda entre 0.2 y 1 [63]. Por ello, para los parámetros espectrales se limitó el ancho de banda a componentes inferiores a 1 Hz reduciendo también posibles efectos de interferencia cardíaca, al igual que se realizó en otros estudios [63,79]. Para caracterizar las componentes espectrales de las EHG-*burst* (FWH y FWL), se obtuvieron los siguientes parámetros a partir de la distribución de la densidad espectral de potencia (PSD) de las EHG-*burst* estimada por el método del periodograma: frecuencia media en el rango de 0.2-1Hz (MF) y el ratio de energía entre el contenido de la banda de alta frecuencia (0.34- 1 Hz) y de la banda de baja frecuencia (0.2 -0.34 Hz) (ratio H/L). Dado que las contracciones efectivas, es decir, aquellas que conducen al parto, conllevan un mayor contenido de frecuencia y amplitud de EHG, también se computó un nuevo índice de actividad uterina (UAI) que combina información en los dominios de tiempo y frecuencia.

La descripción de los parámetros espectrales se detalla a continuación:

- Frecuencia media (FM): es el estimador del centroide donde está concentrada la densidad espectral de potencia para [0.2-1] Hz

$$FM = \frac{\sum_{f_i=0.2Hz}^{f_i=1Hz} P(i) \cdot f(i)}{\sum_{f_i=0.2Hz}^{f_i=1Hz} P(i)} \quad (4)$$

Donde P es el vector que contiene la densidad espectral de potencia y f el vector de frecuencias.

A medida que avanza la gestación, la frecuencia media presenta mayores valores. En un estudio se observó que la frecuencia media aumenta con la cercanía del parto de 0.30 ± 0.06 Hz en el embarazo a 0.35 ± 0.08 Hz en parto [115].

- Ratio H/L: computa la ratio de energía de la alta frecuencia (0.34-1 Hz) (E_H) respecto a la energía de baja frecuencia (0.2-0.34 Hz) (E_L). Se trata de un parámetro adimensional el cual debería presentar un aumento a medida que se acerca el parto, ya que se produce un desplazamiento del contenido espectral hacia las altas frecuencias [78]. Se computa a partir de la siguiente expresión.

$$ratio \ H/L = \frac{E_H}{E_L} \quad (5)$$

Calculando la energía de la alta frecuencia E_H y la energía de la baja frecuencia E_L como sigue:

$$E_H = \sum_{FL2}^{FS2} P(i) \quad (6)$$

$$E_L = \sum_{FL1}^{FS1} P(i) \quad (7)$$

Siendo [FL1=0.2Hz, FS1=0.34Hz] los limites inferior y superior para el computo de la energía de la baja frecuencia y [FL2=0.34Hz, FS2=1Hz] los limites inferior y superior para el computo de la energía de la alta frecuencia.

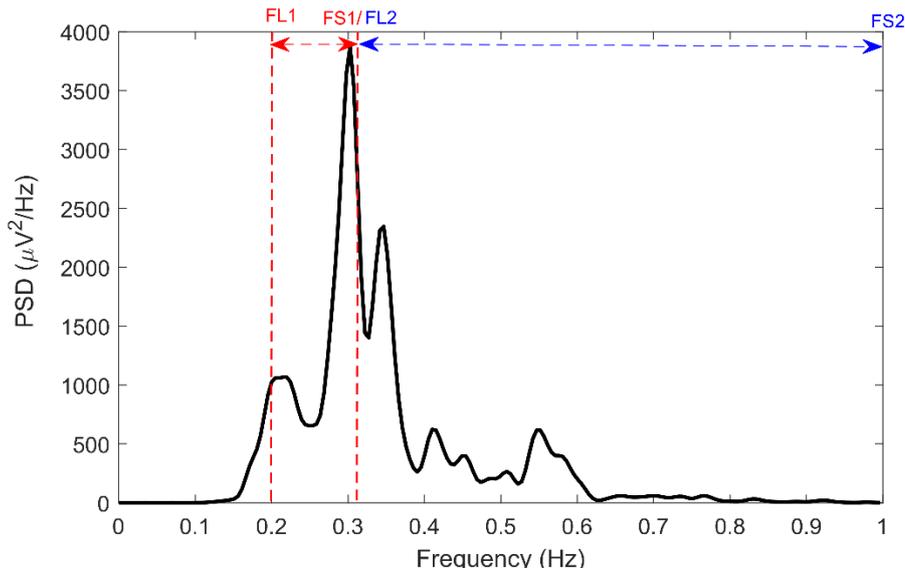


Figura 31. Densidad espectral de potencia y sus límites para el computo de la ratio de energía de la alta frecuencia respecto de la baja frecuencia.

- Índice de actividad uterina (UAI): en el presente trabajo se ha propuesto un parámetro que engloba características temporales y espectrales de las *EHG-burst*, como se muestra a continuación.

$$UAI = \frac{App * ratio H/L}{duración} \quad (8)$$

Donde *App* es la amplitud pico a pico de la señal. Si bien este índice no es un parámetro puramente espectral, sino que también se requiere la amplitud de la señal en el dominio del tiempo, se presenta en este conjunto debido a que se requiere la información de la PSD para su cómputo. La duración de la actividad contráctil se utiliza en el cálculo del parámetro UAI para enfatizar la evolución de este parámetro, ya que se espera que la duración de las *EHG-burst* se reduzca a medida que se aproxima al parto [116]. Valores altos del UAI se asocian a contracciones efectivas.

3.2.4.3 Parámetros de complejidad y orden

A medida que se aproxima el parto, la actividad mioeléctrica se vuelve más predecible, regular y menos compleja. Es por ello que algunos autores han propuesto el uso de parámetros no lineales para caracterizar las señales del EHG [79,117–119]. Por ejemplo se ha demostrado que la entropía muestral es un parámetro prometedor para discriminar

entre partos prematuros y partos a término [79] y también para evaluar el progreso del parto [119]. En cuanto al parámetro Lempel-Ziv, en el estudio llevado a cabo por Lemancewicz et al, 2016 encontraron una diferencia significativa en su valor en pacientes que dieron a luz de forma prematura en menos o más de 7 días [120]. En la presente tesis doctoral, los parámetros que miden la complejidad de la señal de las EHG-*burst*, se calcularon en el ancho de banda de 0.34-4Hz, como se sugiere en [79]. Los parámetros calculados fueron: la entropía muestral (SampEn, por sus siglas en inglés) y el parámetro Lempel-Ziv (LZ) [121]. Estos parámetros se describen a continuación:

- Entropía muestral (SampEn): aporta información sobre el grado de organización de la señal. Cuantifica la complejidad de una serie temporal. Dado un patrón definido por un vector $a_j: \{x_j, x_{j+1}, \dots, x_{j+m-1}\}$ de longitud m , la entropía muestral evalúa el grado de coincidencia entre este y la serie temporal dentro de una tolerancia r . Los valores de m y r se fijaron en $m=2$ y $r=0.15$ de acuerdo a la literatura [79,122].

$$\text{SampEn} = -\log \frac{A}{B} \quad (9)$$

Siendo A y B las probabilidades de que el conjunto de datos se encuentre dentro de la tolerancia r . El patrón a_j de A está definido para $m+1$ y el de B para m . Valores inferiores indican mayor similitud en los datos.

- Lempel-Ziv (LZ): La complejidad LZ propuesta por Lempel y Ziv, estima el número de diferentes patrones a lo largo de una secuencia digital [121]. Primero la señal se transforma en una secuencia binaria comparando la señal con un umbral (usualmente la media o la mediana de la señal). Un valor por debajo del umbral toma el valor ‘‘0’’ y en caso contrario toma el valor ‘‘1’’. Luego un acumulador ($c(n)$) se incrementa cada vez que se detecta un nuevo patrón. El Lempel-Ziv de la secuencia aleatoria de longitud n que consta de dos símbolos diferentes con iguales probabilidades es

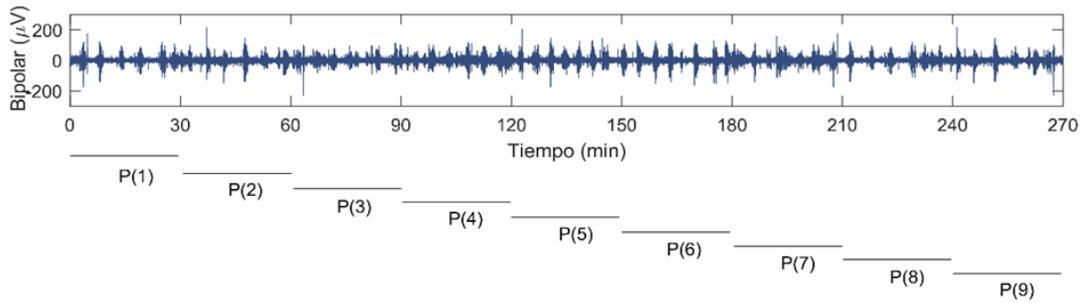
$$b(n) = \frac{n}{\log_2 n} \quad (10)$$

Si se divide la complejidad de la secuencia por la complejidad $b(n)$ de la secuencia aleatoria, obtenemos el Lempel-Ziv $C(n)$ normalizado, que no depende de la longitud de la secuencia cuando n es grande

$$C(n) = \frac{c(n)}{b(n)} \quad (11)$$

3.2.5 Cómputo de la evolución temporal de los parámetros

Una vez que se calcularon los parámetros de EHG en cada uno de las EHG-burst, para estudiar las evoluciones de los diferentes parámetros, se computaron los valores mediana de cada parámetro en ventanas de análisis de 30 minutos. De esta manera, para cada parámetro (P) se obtienen 9 valores correspondientes a las 4 horas y media de registro. Posteriormente, se calculó la media y la desviación estándar de cada parámetro en cada ventana de análisis para todas las pacientes en cada grupo (Figura 32).



$$P(i) = \text{mediana} \left\{ p \left(\text{EHG Burst} \Big|_{t \in [t_{ini}(i) - t_{fin}(i)]} \right) \right\};$$

$$t_{ini}(i) = 0, 30, 60, \dots, 240;$$

$$t_{fin}(i) = t_{ini}(i) + 30$$

Figura 32. Ilustración de la obtención de las medianas de un parámetro (P) en ventanas de análisis de 30 minutos

3.2.6 Análisis estadístico

Para determinar si existen cambios significativos en los valores de los diferentes parámetros a lo largo de las 4 horas desde el inicio de la inducción, se realizaron pruebas estadísticas mediante la prueba de Mann-Whitney ($\alpha = 0.05$) que compara las medianas de cada uno de los parámetro en cada intervalo con respecto al basal en cada uno de los grupos de estudio que se detallan a continuación: grupo de éxito (G1S) y de fracaso (G1F) de misoprostol, y grupo de éxito (G2S) y de fracaso (G2F) de dinoprostona. Igualmente, para comparar las diferentes respuestas entre grupos, se compararon las medianas de un

grupo con las medianas de otro grupo en cada intervalo utilizando la prueba de Mann-Whitney. En total se realizaron 7 pruebas estadísticas.

Comparativa de cada intervalo en inducción frente a basal:

Test 1: G1S vs Basal para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos con la mediana del periodo basal en el grupo de éxito de misoprostol.

Test 2: G1F vs Basal para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos con las medianas del periodo basal en el grupo de fracaso de misoprostol.

Test 3: G2S vs Basal para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos con las medianas del periodo basal en el grupo de éxito de dinoprostona.

Test 4: G2F vs Basal para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos con las medianas del periodo basal en el grupo de fracaso de dinoprostona.

Comparación éxito frente a fracaso de inducción en cada intervalo:

Test 5: G1S vs G1F para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos entre el grupo de éxito y fracaso de misoprostol.

Test 6: G2S vs G2F para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos entre el grupo de éxito y fracaso de dinoprostona.

Comparación éxito con misoprostol frente a éxito con dinoprostona en cada intervalo:

Test 7: G1S vs G2S para comparar las medianas de cada ventana de análisis de 30 minutos entre el grupo de éxito de misoprostol y el grupo de éxito de dinoprostona.

3.3 Resultados

En la Figura 33A se muestra un registro representativo de EHG de una mujer a la que se le administró misoprostol y que alcanzó periodo activo de parto. Se observa en esta figura que Las EHG-burst después de 4 horas desde el inicio de la inducción fueron de mayor frecuencia y amplitud y de menor duración que las del período basal. La Figura 33B muestra un registro representativo de EHG de una mujer inducida con dinoprostona, que también alcanzó el parto activo. En este caso, no se observaron cambios notables entre las EHG-burst de la última media hora de registro con las del período basal, excepto por un ligero aumento de la amplitud.

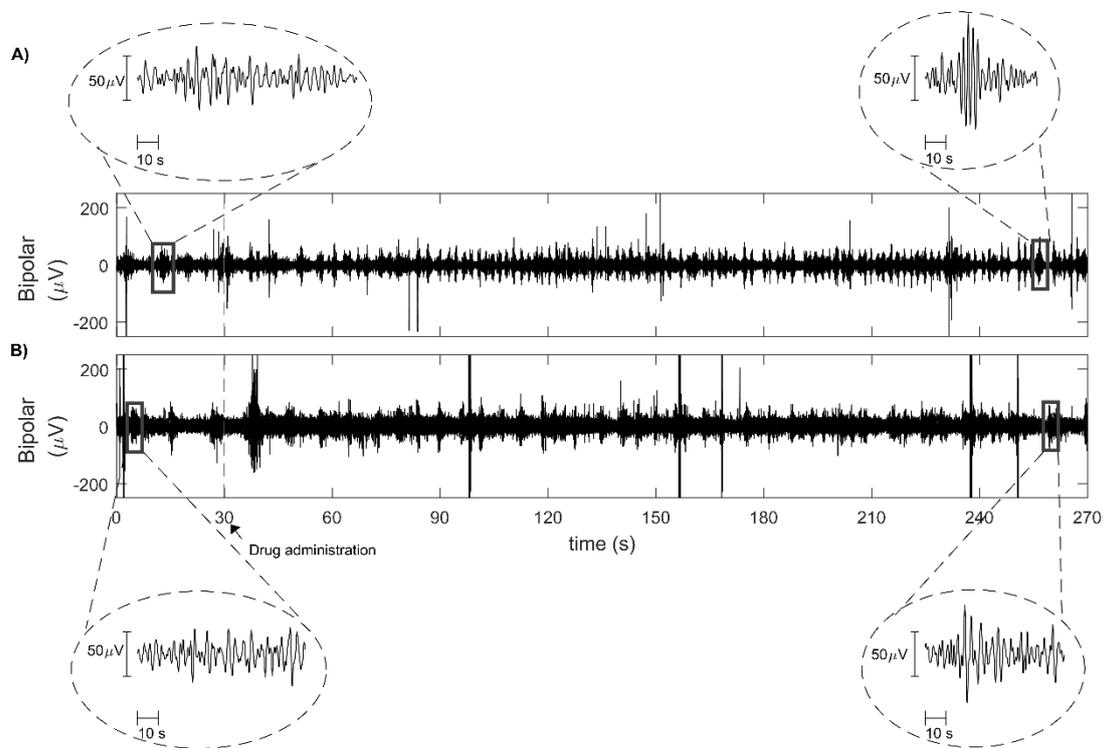


Figura 33. Registros de EHG de dos pacientes que alcanzaron el periodo activo de parto después de la inducción del parto con A) misoprostol, B) dinoprostona [110]

3.3.1 Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de misoprostol

La Tabla 6 muestra los valores medios y desviación estándar de los parámetros calculados para las EHG-burst presentes en las ventanas de análisis de 30 minutos para los grupos de éxito de la inducción (G1S) y el grupo de fracaso (G1F) desde el punto de vista de la actuación del fármaco, y la Figura 34 muestra su evolución. En primer lugar, la duración de las EHG-burst disminuyó ligera y progresivamente para G1S, mientras que para G1F,

no mostró una tendencia clara. Con respecto a la amplitud de las EHG-burst , G1S mostró una mayor intensidad de las contracciones uterinas que las de G1F en cada ventana de 30 minutos, con una tendencia creciente sostenida durante la sesión de registro, con valores de $159.4 \pm 47.8 \mu\text{V}$ en la ventana basal hasta $245.8 \pm 83.9 \mu\text{V}$ en la última ventana de análisis de 30 minutos. Los cambios en la amplitud de las EHG-burst fueron menos notables en el grupo G1F (de $126.0 \pm 17.5\mu\text{V}$ a $142.0 \pm 19.9\mu\text{V}$). En cuanto al NCT, éste aumentó tanto en G1S como en G1F.

Con respecto a los parámetros espectrales, la FM y el ratio H/L experimentaron tendencias ascendentes sostenidas en G1S, revelando un desplazamiento del contenido espectral de las EHG-burst hacia frecuencias más altas a medida que avanzaba el registro. Este efecto no se observó en el grupo G1F. El parámetro UAI también mostró una tendencia creciente en G1S sin una evolución distintiva en G1F. Los valores de la energía Teager fueron más altos en G1S (valores de $0.69 \pm 0.75 \mu\text{V}^2 \cdot 10^5$ en el periodo basal a $1.43 \pm 1.45 \mu\text{V}^2 \cdot 10^5$ en la última ventana de análisis) que en G1F (valores de $0.36 \pm 0.23 \mu\text{V}^2 \cdot 10^5$ en el periodo basal a $0.40 \pm 0.26 \mu\text{V}^2 \cdot 10^5$ la última ventana de análisis) en todos los bloques de análisis, con una tendencia a aumentar en G1S y permanecer casi constante en G1F, como se muestra en la Figura 34.

Tabla 6. Valores medios \pm desviación estándar de los parámetros en cada intervalo de 30 minutos para pacientes inducidas con misoprostol. [110]

Parámetro		0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Duración (s)	S	83.6 \pm 19.3	84.0 \pm 19.8	79.8 \pm 27.1	80.4 \pm 20.9	81.1 \pm 21.4	75.4 \pm 17.8	76.5 \pm 17.8	66.6 \pm 14.0	70.7 \pm 17.3
	F	82.6 \pm 20.7	92.8 \pm 14.1	97.1 \pm 25.6	81.9 \pm 22.2	70.1 \pm 4.4	71.5 \pm 6.0	73.6 \pm 14.7	57.5 \pm 8.9	76.5 \pm 24.4
Amplitud (μV)	S	159.4 \pm 47.8	175.1 \pm 48.0	196.1 \pm 64.6	206.5 \pm 75.3	221.3 \pm 84.3	246.9 \pm 146.5	251.9 \pm 107.6	247.4 \pm 104.9	245.8 \pm 83.9
	F	126.0 \pm 17.5	147.1 \pm 6.8	137.7 \pm 28.4	142.9 \pm 29.4	184.9 \pm 84.6	170.1 \pm 86.8	167.9 \pm 84.9	180.5 \pm 71.9	142.0 \pm 19.9
NCT	S	3.9 \pm 2.1	4.6 \pm 2.2	4.7 \pm 2.5	5.7 \pm 2.9	5.5 \pm 2.5	6.3 \pm 2.9	6.5 \pm 2.7	7.1 \pm 2.8	6.5 \pm 3.4
	F	5.8 \pm 2.9	3.8 \pm 1.5	6.5 \pm 3.4	6.5 \pm 3.1	7.8 \pm 1.7	9.8 \pm 4.6	8.0 \pm 2.2	7.8 \pm 3.4	7.0 \pm 3.0
FM (Hz)	S	0.35 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.37 \pm 0.03	0.37 \pm 0.03	0.37 \pm 0.03	0.38 \pm 0.03	0.38 \pm 0.04	0.38 \pm 0.04	0.40 \pm 0.05
	F	0.35 \pm 0.01	0.36 \pm 0.03	0.36 \pm 0.01	0.36 \pm 0.01	0.35 \pm 0.04	0.37 \pm 0.02	0.36 \pm 0.02	0.35 \pm 0.01	0.36 \pm 0.03
Ratio H/L	S	0.79 \pm 0.35	0.87 \pm 0.51	0.89 \pm 0.43	0.92 \pm 0.46	1.06 \pm 0.72	1.16 \pm 0.72	1.17 \pm 0.72	1.32 \pm 0.93	1.75 \pm 1.31
	F	0.68 \pm 0.12	0.67 \pm 0.14	0.85 \pm 0.17	0.75 \pm 0.21	1.03 \pm 0.74	0.97 \pm 0.33	0.89 \pm 0.33	0.70 \pm 0.27	0.92 \pm 0.31
UAI ($\mu\text{V/s} \times 10^{-3}$)	S	4.0 \pm 2.5	5.0 \pm 3.6	6.8 \pm 4.6	6.3 \pm 4.0	8.0 \pm 8.2	10.2 \pm 7.5	10.4 \pm 9.4	13.0 \pm 10.0	16.9 \pm 14.5
	F	2.7 \pm 0.3	2.8 \pm 0.7	3.4 \pm 1.5	3.6 \pm 1.9	8.5 \pm 8.6	6.5 \pm 5.1	4.5 \pm 1.7	6.3 \pm 4.1	4.5 \pm 2.2
Teager ($\mu\text{V}^2 \times 10^5$)	S	0.69 \pm 0.75	0.80 \pm 0.70	1.08 \pm 0.85	1.19 \pm 0.92	1.28 \pm 0.93	1.36 \pm 1.35	1.48 \pm 1.14	1.19 \pm 1.01	1.43 \pm 1.45
	F	0.36 \pm 0.23	0.49 \pm 0.22	0.54 \pm 0.34	0.42 \pm 0.20	0.62 \pm 0.53	0.54 \pm 0.41	0.60 \pm 0.44	0.48 \pm 0.39	0.40 \pm 0.26
SampEn	S	1.535 \pm 0.201	1.517 \pm 0.191	1.476 \pm 0.234	1.485 \pm 0.201	1.475 \pm 0.207	1.406 \pm 0.242	1.397 \pm 0.248	1.368 \pm 0.283	1.322 \pm 0.258
	F	1.590 \pm 0.103	1.510 \pm 0.090	1.493 \pm 0.297	1.440 \pm 0.231	1.428 \pm 0.213	1.356 \pm 0.208	1.383 \pm 0.295	1.284 \pm 0.252	1.300 \pm 0.225
LZ	S	0.354 \pm 0.061	0.358 \pm 0.073	0.349 \pm 0.074	0.358 \pm 0.079	0.349 \pm 0.066	0.337 \pm 0.067	0.33 \pm 0.07	0.342 \pm 0.085	0.313 \pm 0.092
	F	0.338 \pm 0.094	0.328 \pm 0.066	0.321 \pm 0.102	0.308 \pm 0.058	0.324 \pm 0.061	0.318 \pm 0.067	0.315 \pm 0.069	0.325 \pm 0.06	0.342 \pm 0.088

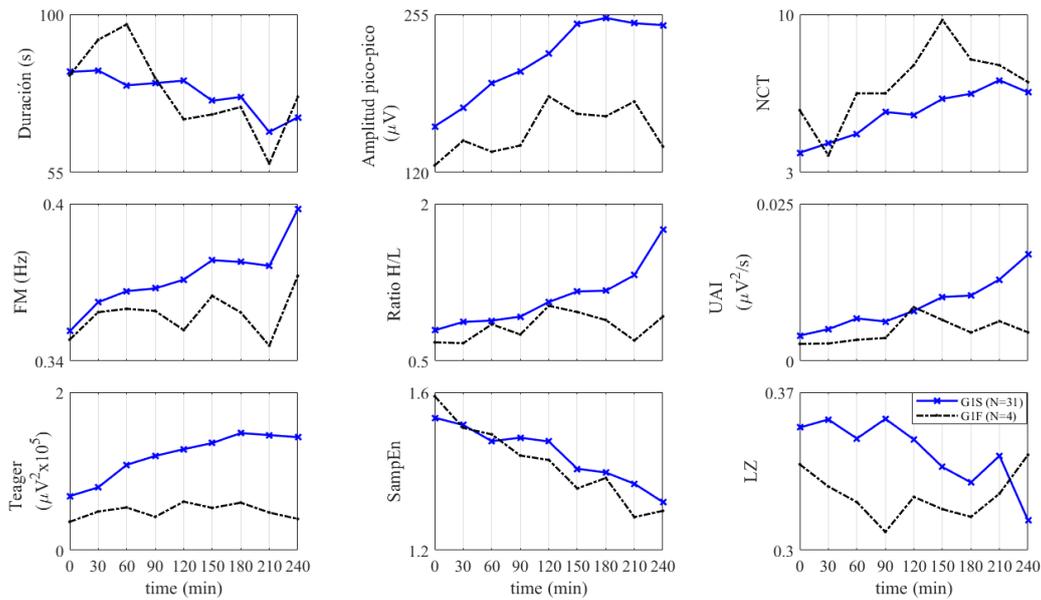


Figura 34. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de misoprostol: GIS (inducciones exitosas); GIF (inducciones fallidas). [110]

Por otra parte, la entropía muestral disminuyó durante la sesión de registro para los grupos G1S y G1F, mientras que la complejidad de Lempel-Ziv solo se redujo ligeramente en G1S y se mantuvo casi constante en G1F. Esto indica que a medida que avanza la inducción, el misoprostol produce EHG-burst más organizados que las del período basal. La significación estadística de los parámetros EHG ($\alpha = 0.05$) al comparar los valores en cada ventana de 30 minutos con los del basal se muestra en la Tabla 7. Cambios estadísticamente significativos sostenidos, desde 90 minutos (o antes) hasta el final de la sesión de registro, se obtuvieron para los parámetros amplitud pico a pico, NCT, FM, UAI y Teager para G1S. Además, el ratio H/L y la SampEn también mostraron diferencias significativas desde los 150 minutos de registro hasta el final de la sesión de registro. No se obtuvieron diferencias significativas respecto al basal en el grupo de fracaso G1F.

Con respecto a los resultados de las pruebas estadísticas entre los grupos de éxito y de fracaso, en la Figura 34 se puede observar que los valores de los parámetros de amplitud pico a pico y Teager son más altos para el grupo G1S que para G1F y en la Tabla 7 se puede observar que existe diferencia estadísticamente significativa en más de una ventana de análisis. En el caso de Teager, estas diferencias se mantuvieron desde el minuto 90 hasta el final de la sesión de registro.

Tabla 7. Significancia estadística para las diferentes pruebas en cada ventana de 30 minutos para pacientes inducidas con misoprostol. Las ventanas con diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se muestran sombreadas. No se aplica comparativa del intervalo basal consigo mismo (n.a)

Parámetro	Test	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Duración (s)	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
Amplitud (μV)	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
NCT	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
MF (Hz)	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
Ratio H/L	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
UAI ($\mu V/s \times 10^3$)	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
Teager ($\mu V^2 \times 10^5$)	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
SampEn	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									
LZ	Ventana vs basal (G1S)	n.a.								
	Ventana vs basal (G1F)	n.a.								
	G1S vs G1F									

3.3.2 Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de dinoprostona

La Tabla 8 muestra los valores medios y desviación estándar de los parámetros calculados para el grupo G2 y la Figura 35 muestra la evolución. Se distinguen tendencias claras para el grupo de éxito de la inducción desde el punto de vista de la actuación del fármaco (G2S) en duración (decreciente), amplitud pico a pico (creciente) y parámetros NCT (creciente). La duración de las EHG-burst se reduce ligeramente durante la sesión de registro para el grupo G2S, mientras que G2F muestra una tendencia más errática. La

amplitud pico a pico aumenta tanto en G2S como en G2F después del inicio de la inducción del parto, mostrando valores medios más altos en el grupo G2F que los de G2S.

En cuanto a los parámetros espectrales relacionados con la respuesta mioeléctrica uterina de la dinoprostona, la FM y el ratio H/L presentaron valores ligeramente más altos para G2S que para G2F y ambos parámetros espectrales mostraron una tendencia creciente muy leve. Con respecto al parámetro UAI en el grupo G2S, aumentó gradualmente durante la inducción, al igual que en el grupo G2F, pero este último de manera más errática, probablemente debido a la pequeña cantidad de casos involucrados. Los valores medios de energía de Teager aumentaron tanto en G2S como en G2F, lo cual podría deberse principalmente debido al aumento en la amplitud de las EHG-burst , que fue más visible en el grupo G2F.

En lo relativo a los parámetros de complejidad, la entropía muestral disminuyó ligeramente en G2S y G2F durante las primeras 4 horas de inducción, mientras que la complejidad de Lempel-Ziv también disminuyó en G2S, y fue algo errática en G2F.

En la Tabla 9 se muestra la significancia estadística para los grupos de éxito y de fracaso de la inducción desde el punto de vista farmacológico cuando se emplea el fármaco dinoprostona. Se obtuvieron cambios sostenidos significativos de los valores en cada intervalo de análisis de 30' con respecto al basal en G2S solo en la duración, la amplitud de pico a pico, NCT y el UAI. Sin embargo, los grupos G2S y G2F mostraron tendencias similares en las primeras 4 h de inducción y ninguno de los parámetros mostró una diferencia significativa sostenida entre los grupos de éxito y fracaso.

Tabla 8. Valores de media \pm desviación estándar de los parámetros en cada intervalo de 30 minutos para pacientes inducidas con dinoprostona.

Parámetro		0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Duración (s)	S	83.1 \pm 18.5	75.8 \pm 15.4	77.7 \pm 15.9	76.0 \pm 20.2	67.7 \pm 15.9	71.6 \pm 18.9	75.8 \pm 34.9	64.9 \pm 14.4	74.5 \pm 30.6
	F	78.4 \pm 14.1	73.9 \pm 18.0	84.7 \pm 12.1	78.6 \pm 11.4	73.5 \pm 17.4	80.2 \pm 33.0	68.1 \pm 8.0	65.9 \pm 9.4	78.5 \pm 16.7
Amplitud (μ V)	S	177.0 \pm 71.0	172.5 \pm 52.0	212.4 \pm 90.4	210.6 \pm 93.1	216.1 \pm 96.9	209.0 \pm 97.3	215.2 \pm 105.7	224.4 \pm 135.5	251.9 \pm 137.8
	F	187.0 \pm 57.2	226.0 \pm 94.2	238.2 \pm 129.0	282.6 \pm 101.4	364.9 \pm 145.1	291.3 \pm 141.6	272.0 \pm 146.0	314.2 \pm 157.9	301.3 \pm 166.2
NCT	S	4.8 \pm 2.5	5.7 \pm 3.0	5.1 \pm 2.8	6.7 \pm 3.8	7.2 \pm 4.0	7.6 \pm 4.1	7.3 \pm 3.8	8.1 \pm 4.0	8.5 \pm 4.0
	F	4.4 \pm 2.8	4.2 \pm 3.3	3.2 \pm 1.6	8.3 \pm 2.4	6.5 \pm 5.0	8.2 \pm 5.0	7.5 \pm 4.0	6.5 \pm 1.3	8.0 \pm 2.8
MF (Hz)	S	0.36 \pm 0.02	0.36 \pm 0.03	0.35 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.37 \pm 0.04	0.37 \pm 0.02
	F	0.35 \pm 0.03	0.34 \pm 0.04	0.34 \pm 0.03	0.35 \pm 0.01	0.32 \pm 0.03	0.35 \pm 0.02	0.34 \pm 0.03	0.37 \pm 0.02	0.32 \pm 0.02
Ratio H/L	S	0.83 \pm 0.36	0.82 \pm 0.53	0.73 \pm 0.35	0.92 \pm 0.49	0.90 \pm 0.50	1.05 \pm 0.72	0.93 \pm 0.40	1.16 \pm 0.77	1.04 \pm 0.56
	F	0.62 \pm 0.22	0.66 \pm 0.48	0.54 \pm 0.28	0.68 \pm 0.16	0.45 \pm 0.17	0.78 \pm 0.26	0.57 \pm 0.35	0.95 \pm 0.17	0.52 \pm 0.18
UAI (μ V/s $\times 10^{-3}$)	S	5.0 \pm 3.9	5.1 \pm 3.4	5.4 \pm 3.7	6.4 \pm 3.7	7.1 \pm 5.2	8.8 \pm 10.0	6.9 \pm 4.0	9.4 \pm 7.7	10.5 \pm 7.9
	F	3.4 \pm 1.4	6.3 \pm 6.8	5.3 \pm 6.2	7.4 \pm 3.7	5.3 \pm 1.5	8.3 \pm 6.6	6.6 \pm 6.7	10.1 \pm 4.9	4.4 \pm 2.9
Teager (μ V ² $\times 10^5$)	S	0.82 \pm 0.76	0.74 \pm 0.58	1.04 \pm 0.89	1.11 \pm 1.03	1.04 \pm 0.93	0.99 \pm 0.76	0.97 \pm 0.72	1.07 \pm 1.17	1.31 \pm 1.32
	F	0.60 \pm 0.26	1.13 \pm 0.53	1.60 \pm 1.68	1.81 \pm 0.60	1.70 \pm 0.54	1.60 \pm 1.26	1.32 \pm 1.34	1.66 \pm 1.60	1.61 \pm 1.52
SampEn	S	1.477 \pm 0.235	1.494 \pm 0.219	1.483 \pm 0.244	1.455 \pm 0.228	1.455 \pm 0.258	1.458 \pm 0.243	1.434 \pm 0.220	1.429 \pm 0.266	1.382 \pm 0.251
	F	1.458 \pm 0.213	1.456 \pm 0.276	1.525 \pm 0.323	1.515 \pm 0.273	1.483 \pm 0.324	1.461 \pm 0.278	1.479 \pm 0.323	1.280 \pm 0.263	1.383 \pm 0.191
LZ	S	0.344 \pm 0.086	0.360 \pm 0.073	0.351 \pm 0.086	0.333 \pm 0.087	0.353 \pm 0.083	0.347 \pm 0.081	0.341 \pm 0.083	0.357 \pm 0.093	0.340 \pm 0.097
	F	0.331 \pm 0.057	0.309 \pm 0.085	0.397 \pm 0.101	0.352 \pm 0.060	0.353 \pm 0.112	0.370 \pm 0.094	0.360 \pm 0.072	0.292 \pm 0.067	0.315 \pm 0.083

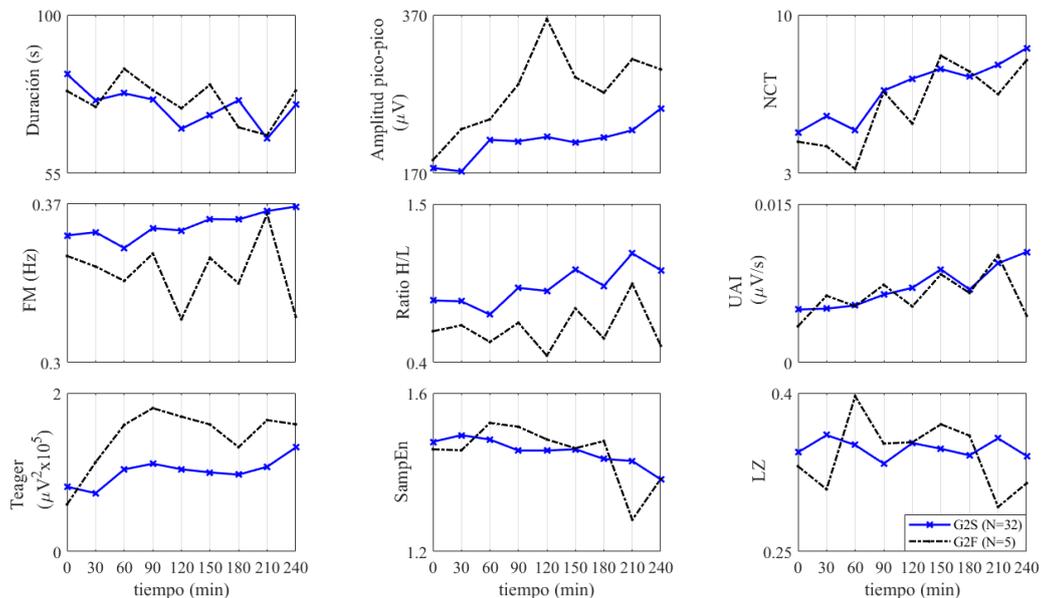


Figura 35. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de dinoprostona: G2S (inducciones exitosas); G2F (inducciones fallidas). [110]

Tabla 9. Significancia estadística para las diferentes pruebas en cada intervalo de 30 minutos para pacientes inducidas con dinoprostona. Las ventanas con diferencias estadísticas ($\alpha = 0.05$) se muestran sombreadas. No se aplica comparativa del intervalo basal consigo mismo (n.a)

Parámetro	Test	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Duración (s)	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
Amplitud (μV)	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
NCT	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
MF (Hz)	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
Ratio H/L	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
UAI ($\mu V/s \times 10^{-3}$)	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
Teager ($\mu V^2 \times 10^5$)	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
SampEn	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									
LZ	Intervalo vs basal (G2S)	n.a.								
	Intervalo vs basal (G2F)	n.a.								
	G2S vs G2F									

3.3.3 Respuesta mioeléctrica uterina: misoprostol vs dinoprostona

Para comparar la respuesta electrofisiológica provocada por ambos fármacos, en la Figura 36 se muestran las evoluciones temporales de los parámetros extraídos para G1S y G2S durante las primeras 4 horas de inducción. En ambos grupos, la duración y los valores de amplitud pico a pico disminuyeron y aumentaron, respectivamente. No obstante, en el grupo de misoprostol (G1S), la amplitud aumentó gradualmente al comienzo de la inducción del parto, seguida de una meseta después de 150 minutos. La amplitud del grupo de éxito cuando se recibe dinoprostona como fármaco de inducción, aumentó poco después de la administración del fármaco, presentó una meseta de 60 a 150 minutos y

luego aumentó hasta el final del registro. NCT también mostró tendencias crecientes en ambos grupos durante la sesión de registro, con valores medios ligeramente más altos para G2S que para G1S.

Con referencia a los parámetros espectrales, se observaron tendencias ascendentes pronunciadas en la MF y el ratio H/L, con valores medios ligeramente más altos en el grupo de misoprostol. De hecho, MF mostró diferencias estadísticamente significativas entre G1S y G2S 4 horas después del inicio de la inducción (Figura 36). La UAI aumentó tanto en G1S como en G2S, pero G1S mostró una mayor tasa de crecimiento 2 h después de la administración del fármaco. De manera similar, G1S presentó valores más altos para la energía de Teager que G2S, 90 minutos después del inicio de la inducción hasta el final del registro, con tendencias similares a la de la amplitud en ambos grupos. En los parámetros de complejidad, la entropía muestral mostró una tendencia descendente para los grupos G1S y G2S, con una pendiente más pronunciada en G1S que G2S y LZ exhibió una tendencia descendente aparente solo para G1S.

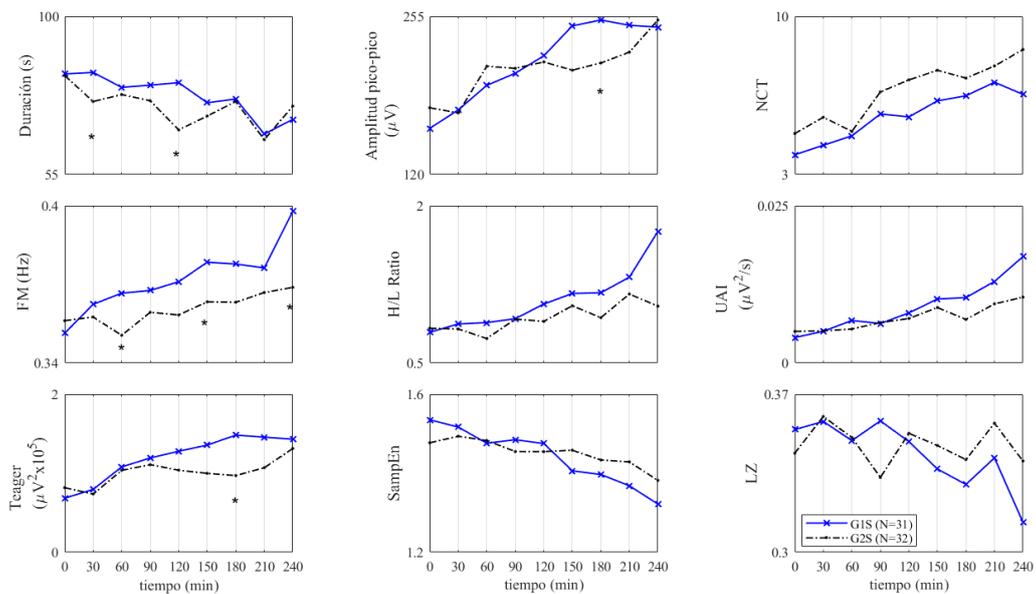


Figura 36. Evolución temporal de los parámetros lineales y de complejidad para los grupos de éxito de misoprostol y dinoprostona: G1S (inducciones exitosas de misoprostol); G2S (inducciones exitosas de dinoprostona). Las ventanas de análisis con diferencias estadísticamente significativas se muestran con asterisco.

3.4 Discusión

Los riesgos materno-fetales aumentan en los embarazos post término, y varios estudios han relacionado el aumento de la morbilidad materna y neonatal con más de 41 semanas de gestación [123,124]. La cuestión de si la inducción del parto en embarazos post término mejora el resultado de acuerdo con si se administra misoprostol 25 mcg o dinoprostona 10 mg no está clara, al igual que su influencia electrofisiológica en la dinámica uterina. Por otra parte, la inducción del parto se asocia con estadías hospitalarias más prolongadas y una mayor tasa de cesárea que el parto espontáneo; y por ello al uso de más recursos, debido a las complicaciones que se pueden encontrar, como hiperestimulación uterina y anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, que podrían conducir a una cesárea [125]. Por lo tanto, predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras etapas del mismo es un aspecto clave para planificar mejor el parto con el fin de reducir los riesgos maternos-fetales y los costos de atención médica. Varios parámetros obstétricos ya han sido utilizados anteriormente para predecir el éxito de la inducción del parto, incluidas las características materno-fetales y el estado cervical, como la edad, la estatura y el peso materno, el peso al nacer del neonato, la longitud cervical y el índice Bishop, entre otros [54–57,126], aunque no con un buen grado de exactitud (área bajo la curva ROC (AUC) entre 0.6-0.7 [56,57,126]). Varios estudios han indicado que la señal EHG podría ser útil para identificar la eficiencia de las contracciones uterinas debido al hecho de que las EHG-*burst* en parto a término o prematuro difieren de las EHG-*burst* de no parto (contracciones no efectivas) [16,79,90,91]. Sin embargo, se han realizado pocos esfuerzos para analizar la respuesta electrofisiológica del útero a los fármacos durante la inducción del parto y ninguno en absoluto para predecir su éxito utilizando parámetros espectrales y de complejidad extraídos de las EHG-*burst*. En el presente capítulo, se analizó la respuesta mioeléctrica del útero a dos fármacos de maduración cervical de uso común para explorar la posibilidad de predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras 4 horas a partir de parámetros extraídos de la señal EHG. Para esto, se realizaron registros de EHG durante la inducción del parto y se calcularon una serie de parámetros temporales, espectrales y de complejidad para determinar aquellos parámetros que podrían ser útiles para predecir el éxito de la inducción.

3.4.1 *Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de misoprostol*

En primer lugar, los resultados revelaron que, con el misoprostol como el fármaco de inducción del parto, se pueden identificar diferencias en la respuesta mioeléctrica uterina entre inducciones exitosas y no exitosas desde el punto de vista farmacológico en las primeras 4 horas de inducción. En las inducciones exitosas, estas diferencias no solo se mostraron en el aumento de la amplitud de las *EHG-burst* y el número de contracciones con respecto a la actividad basal, sino también por un cambio del contenido espectral hacia frecuencias más altas. Esto no se observó en las inducciones fallidas. Por lo tanto, estos parámetros podrían usarse como entradas (solos o combinados con parámetros obstétricos tradicionales) para diseñar un sistema de predicción de éxito o fracaso en las primeras etapas de la inducción. Estos aumentos en los parámetros temporales y espectrales son consistentes con otros estudios que compararon las características de las *EHG-burst* durante el embarazo con las de la fase activa del trabajo de parto [16,82,107]. Además, los aumentos fueron significativos y sostenidos después de 60-90 minutos de la administración del fármaco. Estos resultados están de acuerdo con Arronson et al, 2004[127], en los que se analizó el efecto del misoprostol sobre la contractilidad uterina al calcular las unidades Montevideo a partir de los registros de presión. Sus resultados mostraron que después de 1-2 h, aparecen contracciones uterinas regulares y duran al menos hasta 4 h después de la administración del fármaco. Los resultados también son consistentes con los estudios farmacocinéticos en misoprostol realizados por otros autores, quienes encontraron que tras la administración de 400 μg por vía vaginal, la concentración plasmática de misoprostol aumenta gradualmente alcanzando un pico entre 75 y 80 minutos y luego disminuye gradualmente hasta las 6 h [128]. Con referencia a los parámetros de complejidad, la disminución de los valores de entropía muestral durante las primeras 4 horas sugiere que las *EHG-burst* se vuelven más regulares a medida que avanza la inducción del parto. Este resultado es consistente con otros estudios que evaluaron la complejidad del EHG en otros contextos obstétricos: Vhrovec et al, 2007 [86] encontraron que la entropía muestral de la señal EHG disminuyó desde la fase latente a la fase activa del trabajo de parto, lo que sugiere una reducción de la complejidad de la señal. El promedio de los valores de entropía muestral de tramos completos de señal EHG (incluye actividad EHG en reposo y *EHG-bursts*) para los registros de parto a término y pretérmino disminuye a medida que avanza la gestación [79]. En cuanto a Lempel-Ziv, solo el grupo de éxito mostró una tendencia descendente no errática. Sin embargo, no hay

una contribución clara de los parámetros de complejidad para pronosticar el éxito o el fracaso de la inducción del parto en las primeras etapas de la inducción. Cuando se compara el éxito y el fracaso de inducción al usar misoprostol, la amplitud pico a pico, NCT y UAI mostraron diferencias estadísticamente significativas en al menos una ventana de análisis y solo el operador Teager presentó diferencias estadísticamente significativas sostenidas. No obstante, el grupo de inducción fallida es pequeño y extender la base de datos sería lo indicado para reducir la variabilidad de los resultados y verificar si se puedan encontrar diferencias significativas sostenidas en más parámetros de EHG.

3.4.2 Respuesta mioeléctrica uterina al fármaco de inducción de dinoprostona

En las inducciones exitosas de dinoprostona, la duración, amplitud pico a pico, UAI y NCT mostraron tendencias claras a lo largo de las sesiones de registro con diferencias estadísticamente significativas sostenidas con respecto al período basal en todas los intervalos entre 60-120' después de la administración de dinoprostona. Este resultado es consistente con un estudio farmacocinético que encontró que el nivel máximo en plasma de dinoprostona se alcanzó entre 60 y 120 minutos tras la administración del fármaco y que el tiempo medio para obtener una actividad uterina sostenida fue de 127 minutos después de la administración [129]. Sin embargo, los parámetros que evolucionaron durante las primeras 4 h de inducción no mostraron diferencias estadísticas sostenidas entre los grupos de éxito y fracaso, con tendencias similares en ambos grupos. Un estudio previo encontró que durante las primeras dos horas después de la administración de dinoprostona, la actividad de la EMG no cambió significativamente y la actividad máxima se produjo entre 2 y 8 h después de este tiempo [96]. Esto puede explicar por qué en el presente trabajo, los parámetros espectrales de los EHG-burts en pacientes inducidas con dinoprostona no mostraron diferencias significativas sostenidas durante el período de registro (4 h después de la administración). Por lo tanto, parece necesario extender el tiempo de registro para analizar mejor la respuesta electrofisiológica del útero a este fármaco.

3.4.3 Respuesta mioeléctrica uterina: misoprostol vs dinoprostona

Al comparar la respuesta mioeléctrica uterina en las primeras cuatro horas entre los casos de éxito de misoprostol y dinoprostona, se ha observado que esta respuesta difiere según el fármaco administrado. Para el misoprostol, las tendencias crecientes de los parámetros espectrales y de frecuencia de tiempo y las tendencias decrecientes en los parámetros de

regularidad fueron más notables y ocurrieron antes. Estos resultados sugieren que el uso de misoprostol como agente de estimulación uterina aumenta la uniones *gap junction* más rápido que la dinoprostonona y, por lo tanto, el número de células asociadas a las EHG-burst , así como el aumento del ratio de excitabilidad de las células [16], lo que da lugar a contracciones efectivas en un período de tiempo más corto. Esto puede deberse a que la dinámica de dinoprostonona es más lenta que el misoprostol, como se ha encontrado en varios estudios farmacocinéticos sobre estos fármacos [128,129]. También cabe mencionar que el grupo misoprostol requirió un tiempo más corto para lograr el parto activo que el grupo dinoprostonona (15.8 h y 18.0 h para G1 y G2 respectivamente), incluso cuando el estado del cérvix de las pacientes inducidas con misoprostol fue más desfavorable (índice Bishop: 1.4 ± 1.1 para el grupo G1 vs. 2.2 ± 0.9 para el grupo G2).

En resumen, los parámetros tradicionales de monitorización de la dinámica uterina, como la NCT y la duración, no pueden por sí mismos determinar el éxito de la inducción del parto. Los resultados de la presente tesis sugieren que la combinación del cambio en el contenido espectral y el incremento en la amplitud de la señal, p.e. la energía del operador Teager, podría ser útil para identificar inducciones exitosas desde un punto de vista farmacológico. Por otra parte, dada la dinámica de la dinoprostonona relativamente lenta se podría necesitar un tiempo de registro más largo para detectar cambios en los parámetros para distinguir entre el éxito y el fracaso con este fármaco. No obstante, se requiere una base de datos más grande, especialmente con un número mayor de registros de inducción fallidos que en el presente estudio, para corroborar estos resultados. La implementación de sistemas de predicción con diferentes técnicas de clasificación y la elección del mejor sistema de predicción del éxito de la inducción del parto sería el siguiente paso en los estudios de inducción del parto con EHG. Es por ello que se ha aumentado el número de registros para poder abordar este objetivo en el siguiente capítulo. Además, a pesar de aumentar la base de datos puede ser necesario implementar herramientas como SMOTE y ADASYN para tratar el problema de datos no balanceados, y posteriormente, implementar sistemas de predicción de los resultados de la inducción del parto a partir de parámetros EHG o incluso en combinación con parámetros obstétricos cuyos resultados se discutirá en el siguiente capítulo.

3.5 Conclusiones

En el presente capítulo, se caracterizó la respuesta mioeléctrica uterina de pacientes a las que se les ha inducido el parto empleando los fármacos misoprostol y dinoprostona, y se comparó mediante el computo de parámetros temporales, espectrales y de complejidad de las EHG-burst . Las inducciones exitosas de misoprostol se asociaron con contracciones efectivas en menos tiempo, con EHG-bursts que mostraron un aumento notable de la amplitud y un desplazamiento de su contenido espectral hacia frecuencias más altas, aproximadamente tras 60 - 120 minutos después de la administración del fármaco. En las pacientes a las que se les administró misoprostol, los siguientes parámetros mostraron el comportamiento diferente entre las inducciones exitosas y fallidas y podrían usarse para predecir el éxito de la inducción: amplitud pico a pico, FM, UAI y Teager. Respecto de las pacientes inducidas con el fármaco dinoprostona, hubo parámetros (duración, NCT y UAI) que mostraron cambios sostenidos respecto del estado basal en inducciones exitosas. Sin embargo no permitieron diferenciar entre inducciones exitosas y fallidas en las 4 h después del inicio de la inducción, probablemente debido a que la farmacocinética de la dinoprostona más lenta que la del misoprostol [128,129]. Por lo tanto, es posible que se requiera un tiempo de registro más prolongado para las madres que recibieron este medicamento para observar los cambios en las características de las EHG-burst s.

Finalmente, estos resultados indican que podría ser posible utilizar los parámetros de EHG para propósitos de predicción de éxitos de inducción y sugieren que podrían proporcionar otra información valiosa sobre el estado mioeléctrico del útero durante la inducción del parto. Por ello en el siguiente capítulo se diseñan sistemas predictores que utilicen la información del registro EHG, en combinación con parámetros obstétricos, con el fin de predecir el éxito y los diferentes resultados de la inducción del parto.

Capítulo 4: *Predicción del éxito de la inducción del parto a partir del electrohisterograma uterino.*

4.1 Introducción

En los últimos años, ha habido un aumento en el uso de métodos computacionales para analizar señales biomédicas con mucho énfasis en el desarrollo e implementación de técnicas de inteligencia artificial para resolver los diferentes problemas de salud. La inteligencia artificial o aprendizaje automático, se basa en que un programa de computadora "aprende" características importantes de un conjunto de datos para permitir al usuario hacer predicciones sobre otros datos que no formaban parte del conjunto de entrenamiento original. Una de las muchas aplicaciones de este enfoque es crear clasificadores que puedan separar las clases en dos o más clases en función de los atributos medidos en cada clase. Un uso potencial obvio de tal clasificador es analizar datos biomédicos y detectar o diagnosticar enfermedades.

Como se ha mencionado anteriormente, la inducción del parto muchas veces no garantiza su éxito y además está asociada con riesgos maternos y fetales, como actividad uterina anormal, sufrimiento fetal y tasas más altas de cesárea [45]. Estas inducciones fallidas conducen a esperas innecesarias, mayor agotamiento y sufrimiento materno-fetal y la necesidad de recursos adicionales, lo que aumenta los costos de atención médica. Por ello, predecir de manera temprana una inducción exitosa es un aspecto importante para evitar riesgos y sufrimiento innecesarios tanto de la madre como del feto y mejorar el bienestar materno y fetal, reducir los costos de atención médica y mejorar la gestión del trabajo de parto.

En el capítulo anterior se vio que la actividad uterina experimenta cambios en respuesta a los fármacos de inducción, y que con el registro EHG y su caracterización se puede obtener información del estado electrofisiológico del útero y que esta información puede estar relacionada con el éxito de la inducción del parto. Se observó que existen diferencias entre las inducciones fallidas y exitosas al comparar la evolución de diferentes parámetros de EHG. Así mismo se encontraron diferentes respuestas a los fármacos, principalmente en la amplitud y los parámetros espectrales de las EHG-*burst* después de 60'-120' desde el inicio de la inducción del parto. Hasta la fecha no se ha realizado ningún trabajo en que se desarrollen sistemas predictores del éxito de la inducción del parto a partir de registros EHG. Por ello en este capítulo se extiende el estudio del capítulo anterior, con el objetivo de diseñar un sistema capaz de predecir de manera confiable el éxito de la inducción del parto a partir de las características del EHG y los datos obstétricos en las primeras 4 horas después del inicio de la inducción del parto.

Por otra parte, tal como se ha comentado anteriormente, el parto vaginal puede considerarse un proceso de 2 fases (latente y activa). Es por ello que en el contexto de la inducción del parto y desde el punto de vista farmacológico, la inducción se puede considerar exitosa si la acción del fármaco ayuda a las pacientes a lograr el periodo activo del trabajo de parto [110,130,131]. Desde el punto de vista médico, solo los partos vaginales generalmente se consideran exitosos [49,51]. Teniendo esto en cuenta, en la presente tesis se consideró tres escenarios diferentes al diseñar y validar los sistemas de predicción del éxito de la inducción del trabajo de parto: Se alcanza periodo activo de parto o no (escenario 1), de las mujeres que logran el periodo activo de parto, se alcanza el parto vaginal o no (escenario 2), y de todas las mujeres las que alcanzan parto vaginal o no (escenario 3).

4.2 Materiales y métodos

4.2.1 Base de datos

El estudio se realizó con la misma base de datos empleada en el capítulo de caracterización (72 registros) ampliada con 43 registros adicionales (115 registros totales) que se llevaron a cabo con los mismos criterios de inclusión y exclusión, y siguiendo el mismo protocolo. La distribución de la población se muestra en la Figura 37 de acuerdo con los diferentes escenarios:

- Escenario 1: mujeres que alcanzan el periodo activo del trabajo de parto, PAP,(Grupo exitoso; N = 98) versus mujeres que no alcanzan PAP (Grupo fallido; N = 17)
- Escenario 2: de las mujeres que lograron PAP, las que lograron el parto vaginal (grupo exitoso; n = 82) versus cesárea (grupo fallido; n = 16)
- Escenario 3: mujeres que logran el parto vaginal (Grupo exitoso; N = 82) versus partos por cesárea, (Grupo fallido; N = 33)

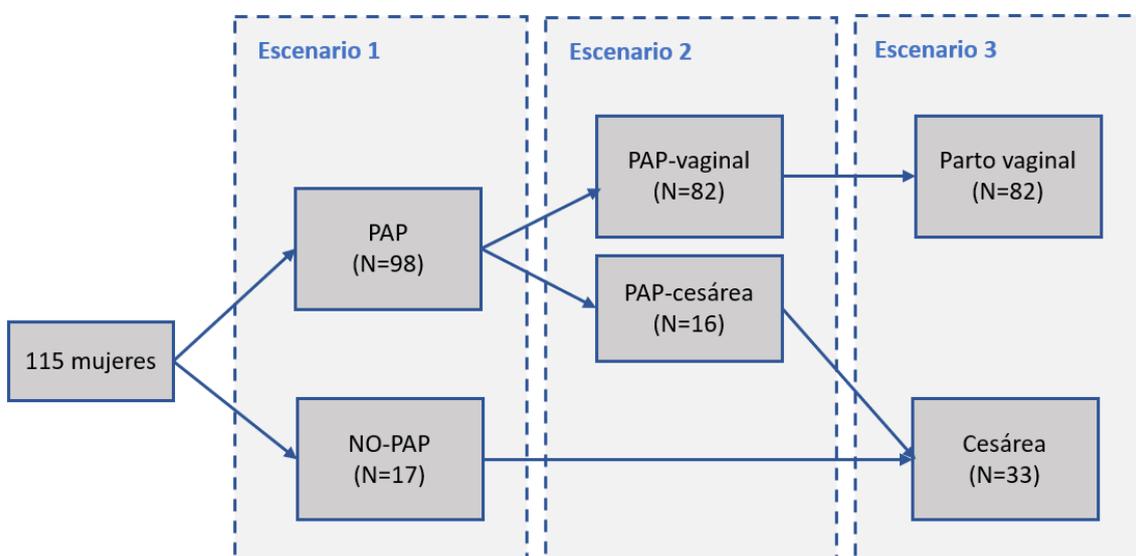


Figura 37. Población de estudio y distribución de los grupos de los distintos escenarios

Los registros se realizaron en el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe de Valencia (España) y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Las pacientes fueron informadas previamente de la naturaleza del estudio y dieron su consentimiento por escrito. La inducción del parto se realizó mediante la administración vaginal de dos tipos diferentes de medicamentos que se usan comúnmente en obstetricia: un inserto vaginal de 25 µg de comprimidos de misoprostol (Misofar, Bial, Portugal) con dosis

repetidas cada 4 horas hasta un máximo de 3 dosis, o 10 mg de inserción de dinoprostona vaginal (Propess, Ferring, Alemania). Las pacientes se mantuvieron bajo observación constante hasta el final del parto (ver Tabla 10). Las señales de TOCO y EHG se recogieron siguiendo el protocolo descrito en el capítulo anterior.

Tabla 10. Parámetros obstétricos y resultados de la inducción del parto de las pacientes

Variables obstétricas	media \pm std
Edad materna (años)	32.5 \pm 4.7
IMC (kg/m ²)	26.0 \pm 9.4
Gestaciones	1.4 \pm 0.6
Paridad	
0	106/115 (92%)
1	8/115 (7%)
2	1/115 (1%)
Abortos	
0	94/115 (82%)
1	18/115 (16%)
2	3/115 (2%)
I. de Bishop	2.0 \pm 1.2
Peso fetal (g)	3411.9 \pm 381.2
Periodo activo de parto	98/115 (85%)
Parto vaginal	82/115 (71%)
Cesáreas	33/115 (29%)

4.2.2 Caracterización de la señal EHG

Se calcularon 21 parámetros temporales, espectrales y de complejidad de cada EHG-*burst* (ver Tabla 11). El cómputo de los siguientes parámetros se detalló en el capítulo 3:

- Amplitud pico a pico, (temporal)
- Operador Teager (temporal)
- Ratio H/L (espectral)
- Entropía muestral, SampEn (complejidad)
- Lempel-Ziv, LZ (complejidad)

Adicionalmente, se han añadido otros parámetros que pueden aportar información complementaria a los analizados en el capítulo anterior:

- Frecuencia dominante, FD (espectral): se calculó en el rango de 0.2 a 1 Hz ya que se ha demostrado que es un buen predictor en otros escenarios obstétricos como en la predicción del parto prematuro [120]. Es la frecuencia en la que se ha obtenido el máximo valor de la densidad espectral de potencia y se calcula como sigue:

$$FD = \arg \left(\frac{f^m}{L} \max_{FL < fi < FS} P(i) \right) \quad (13)$$

Donde FS=0.2 Hz y FL=1 Hz son las frecuencias límites superior e inferior en las que se calcula la frecuencia dominante FD

- Deciles, D1-D9 (espectral): corresponden a las frecuencias que dividen la densidad espectral de potencia en partes que contienen el 10% de la energía total y que se han reportado como útiles para la discriminación entre el embarazo y el trabajo de parto [122]. De igual forma en un estudio derivado de la presente tesis se exploró la posibilidad de predecir los diferentes resultados de la inducción de parto [132].

Concretamente se obtuvieron los deciles de la densidad espectral de potencia de las EHG-*burst* en el rango de (0.2-1Hz) [16,116]. Para su cómputo, primero se calculó la densidad espectral de potencia de cada EHG-*burst* usando el método del periodograma y luego se calcularon los deciles siguiendo la fórmula:

$$\sum_{fi=D_{j-1}}^{D_j} P(fi) = 0.1 \sum_{fi=0.2Hz}^{1Hz} P(fi) \quad (12)$$

Donde P es el vector de potencia de la PSD y [Dj-1, Dj] es el rango de frecuencia asociado al decil Dj con j = 1 ... 9.

- Entropía difusa, FuzzEn (complejidad): es otro indicador para medir la complejidad de la señal. Y se ha demostrado que la FuzzEn es eficiente para medir la regularidad de las series temporales en señales EMG de superficie [133]. Para una serie temporal de N datos $\{ u(i) : 1 \leq i \leq N \}$, se forma la secuencia $\{ X_i^m, i=1, \dots, N-m+1 \}$ tal que:

$$X_i^m = \{u(i), u(i + 1), \dots, u(i + m - 1)\} - u_0(i) \quad (14)$$

Donde X_i^m representa m consecutivos u valores, comenzando con el punto i y generalizada mediante la eliminación de una línea base $u_0(i)$.

$$u_0(i) = \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} u(i + j) \quad (15)$$

Para cada vector X_i^m , se define la distancia d_{ij}^m entre X_i^m y X_j^m como la máxima diferencia absoluta del correspondiente componente escalar.

$$d_{ij}^m = d[X_i^m, X_j^m] \quad (16)$$

Dado el vector X_i^m , se calcula el grado de similitud D_{ij}^m con su vector vecino X_j^m con el grado de similitud definido por una función difusa con una potencia n y tolerancia r :

$$D_{ij}^m(n, r) = \mu(d_{ij}^m, n, r) \quad (17)$$

Donde la función difusa es una función exponencial de la siguiente forma:

$$\mu(d_{ij}^m, n, r) = \exp(-(d_{ij}^m)^n / r) \quad (18)$$

Posteriormente se define la función ϕ^m como

$$\phi^m(u, n, r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^m \quad (19)$$

Del mismo modo se forma X_i^{m+1} y se define la función ϕ^{m+1} como

$$\phi^{m+1}(u, n, r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^{m+1} \quad (20)$$

Finalmente, se puede definir el parámetro FuzzyEn (m, n, r) de las secuencias como el logaritmo natural negativo de la desviación de ϕ^m respecto de ϕ^{m+1}

$$FuzzEn(u, m, n, r) = -\ln \frac{\phi^m}{\phi^{m+1} + 1} \quad (21)$$

- La entropía espectral, SpEn (complejidad): la entropía espectral es una medida de la irregularidad de la señal en el dominio de la frecuencia. Mide la función de densidad de probabilidad del espectro de potencia de una señal en el dominio frecuencial para estimar que tan predecible es y su regularidad [134]. Valores inferiores indican que el contenido de energético de la PSD se concentra sólo en un ancho de banda estrecho, mientras que los valores superiores significan que su contenido espectral es más distribuido. Este parámetro ha dado buenos resultados en el monitoreo de la profundidad de la anestesia [135] y en la predicción de convulsiones epilépticas [136]. Para su cómputo se requiere primero obtener la densidad espectral de potencia la cual se normaliza por el número de intervalos de frecuencia (*bins*, N):

$$P(\omega_i) = \frac{1}{N} |X(\omega_i)|^2 \quad (22)$$

Posteriormente, se normaliza la PSD calculada para que pueda verse como una función de densidad de probabilidad (donde la integral es igual a 1).

$$p_i = \frac{P(\omega_i)}{\sum_i P(\omega_i)} \quad (23)$$

Subsecuentemente, usando la definición de Shannon de la entropía, se puede definir la entropía espectral como:

$$SpEn = - \sum_{i=1}^N p_i \ln p_i \quad (24)$$

Posteriormente se normaliza la entropía espectral y de esta forma sus valores quedan comprendidos entre 0 y 1.

$$SpEn_{norm} = SpEn / \log N \quad (25)$$

- **Parámetros de Poincaré (complejidad):** las gráficas de Poincaré son una representación geométrica de una serie temporal en un plano cartesiano. Se aplica comúnmente para evaluar la dinámica de la variabilidad de la frecuencia cardíaca [137]. Cada punto del plano cartesiano corresponde a las coordenadas correspondiente a dos muestras consecutivas de la señal a analizar ($X[n]$, $X[n+1]$) (ver Figura 38). Existen diferentes técnicas a la hora de analizar el gráfico de Poincaré. Una de ellas consiste en ajustar este a una elipse y obtener descriptores de la misma. Para realizar dicho ajuste se aplica una rotación de 45° ($\theta = \pi/4 \text{ rad}$) sobre los datos.

$$\begin{bmatrix} x1 \\ x2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\theta & -\text{sen}\theta \\ \text{sen}\theta & \cos\theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X[n] \\ X[n + 1] \end{bmatrix} \quad (26)$$

De dicha forma se pueden calcular los parámetros SD1 , SD2, SDRR y SD1/SD2 que se han utilizado ampliamente para el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca, y se ha afirmado que son valiosos por su capacidad para extraer características no lineales de las series temporales [138]. Los descriptores SD1 y SD2 representan los semiejes menores y mayores de esta elipse ajustada. Brennan et al, (2001)[138] dieron una descripción de SD1 y SD2 en términos de estadísticas lineales. SD1 es la desviación estándar de las distancias de los puntos desde el eje x_1 y determina el ancho de la elipse (variabilidad a corto plazo), SD2 es igual a las desviaciones estándar del eje x_2 y determina la longitud de la elipse (variabilidad a largo plazo). SDRR es la variabilidad global que incluye tanto a corto como a largo plazo. Por último, se computa también el ratio SD1/SD2. A continuación, se detallan las formulaciones de dichos descriptores.

$$SD1 = \sigma(x_1) = \sqrt{\text{var}\left(\frac{1}{\sqrt{2}} X[n] - \frac{1}{\sqrt{2}} X[n+1]\right)} \quad (27)$$

$$SD2 = \sigma(x_2) = \sqrt{\text{var}\left(\frac{1}{\sqrt{2}} X[n] + \frac{1}{\sqrt{2}} X[n+1]\right)} \quad (28)$$

$$SDRR = \sqrt{\frac{SD1^2 + SD2^2}{2}} \quad (29)$$

$$\text{Ratio } SD1/SD2 = \frac{SD1}{SD2} \quad (30)$$

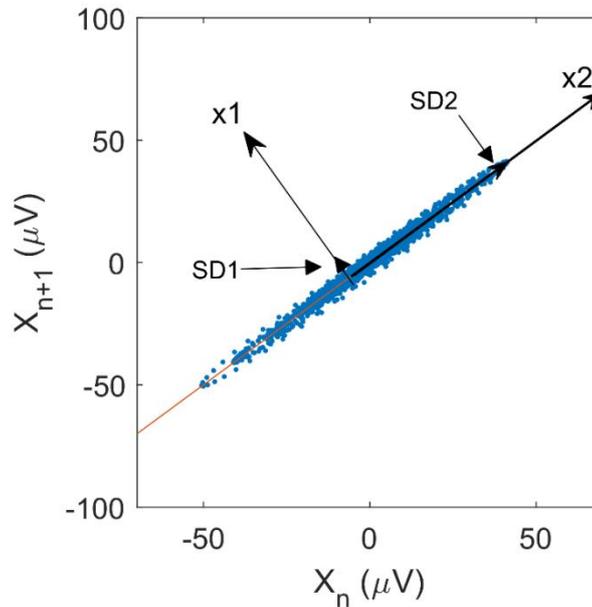


Figura 38. Representación de la gráfica de Poincaré aplicado a una contracción uterina (EHG-burst).
[Elaboración propia]

Por otra parte, en el capítulo anterior se analizó la respuesta mioeléctrica uterina a los fármacos misoprostol y dinoprostona computando diferentes parámetros de las EHG-burst presentes en ventanas de 30 minutos de registro, desde 30 minutos antes de iniciarse la inducción hasta 4h después de su inicio, calculando para cada ventana los valores mediana de cada parámetro para cada sujeto de registro. Los resultados del capítulo anterior mostraron que, para inducciones exitosas, se obtuvieron aumentos

estadísticamente significativos y sostenidos con respecto al período basal después de 60 minutos y 120 minutos en pacientes inducidas con misoprostol y dinoprostona, respectivamente. Es por ello que, en el presente capítulo, se han seleccionado como ventanas significativas de la evolución del proceso de inducción solo 5 intervalos de 30 minutos (período basal, 120', 150', 180' y 210'), dando lugar a un total de $21 \times 5 = 105$ características de EHG.

Se incluyeron además como características de entrada los siguientes parámetros obstétricos que se han utilizado en la literatura para la predicción del éxito de la inducción [52,56,57,126,105]: edad materna, IMC, número de gestaciones, paridad, número de abortos, índice de Bishop antes de la administración de fármacos y peso fetal.

Tras ello, para las entradas a los diferentes sistemas desarrollados para la predicción del éxito de la inducción del parto, los parámetros se agruparon en tres conjuntos: Set_1, que contiene solo características obstétricas, Set_2, que contiene solo características EHG y Set_3, que contiene características tanto de EHG como obstétricas (ver Tabla 11).

Tabla 11. Resumen de las características de entrada empleadas en el diseño los sistemas predictores.

Set_3 (Set_1+Set_2)			
Set_1	Set_2		
Parámetros obstétricos	Parámetros Temporales EHG	Parámetros Espectrales EHG	Parámetros de complejidad EHG
Edad materna	Amplitud pico-pico	FD	SampEn
Índice de masa corporal (IMC)	Teager	Ratio H/L	LZ
Gestaciones		Deciles [D1-D9]	SpEn
Paridad			FuzzEn
Abortos			SD1
I. de Bishop			SD2
Peso fetal			SDRR
			SD1/SD2

4.2.3 Balanceo de datos

La desventaja de los conjuntos de datos desbalanceados es que los algoritmos de aprendizaje de clasificación a menudo están sesgados hacia la clase mayoritaria, por lo que hay una mayor tasa de errores de clasificación para las instancias de la clase minoritaria. Dado que en los tres escenarios del presente trabajo existe cierto grado de desbalanceo, se recurrió a solventar el problema mediante la técnica *Synthetic Minority*

Over-sampling Technique (SMOTE) que ha sido ampliamente usada en la literatura para tratar el problema de los datos desbalanceados [90,139]. SMOTE es una técnica de sobremuestreo propuesta por Chawla et al, 2002. [140] y consiste en aumentar el número de observaciones de la clase minoritaria en el conjunto de datos original mediante la creación de nuevas observaciones sintéticas.

Concretamente, en la presente tesis se han generado 9 conjuntos de datos (3 escenarios x 3 conjuntos de características) (consulte la Tabla 12) utilizando SMOTE para equilibrar el número de observaciones de cada clase.

Tabla 12. Base de datos utilizada para construir los diferentes sistemas predictores para cada escenario (Balanceada con SMOTE) y cada conjunto de características.

	SET_1 (7 Caract. Obst)	SET_2 (21 Caract. EHG)	SET_3 (7 Caract. Obst.+21 EHG)
ESCENARIO 1 (164 observaciones)	DB1_1	DB1_2	DB1_3
ESCENARIO 2 (196 observaciones)	DB2_1	DB2_2	DB2_3
ESCENARIO 3 (164 observaciones)	DB3_1	DB3_2	DB3_3

4.2.4 Selección de características

La selección de características es el proceso de seleccionar el subconjunto de las características más relevantes del conjunto de características. Hay algunas razones principales para hacerlo: para simplificar el modelo reduciendo el número de parámetros, para disminuir el tiempo de entrenamiento y para reducir el sobre entrenamiento mejorando la capacidad de generalización del modelo predictor.

Hay cuatro tipos de métodos de selección de características comúnmente utilizados:

- **Métodos de filtraje:** los métodos de filtraje se utilizan generalmente como un paso de preprocesamiento. La selección de características es independiente de cualquier algoritmo de aprendizaje automático. Con estos métodos las características se seleccionan en función de sus puntajes en varias pruebas estadísticas para su correlación con la variable de resultado. Aquellas características con mayor valoración serán más significativas. Algunos métodos de filtro comunes son las métricas de correlación (Pearson, Spearman, distancia),

prueba de Chi-cuadrado, Anova, puntaje de Fisher, etc. Estos métodos se caracterizan por tener una gran capacidad de generalización y un coste computacional bajo [141,142].

- **Métodos *wrapper***: en los métodos *wrapper* se intenta usar un subconjunto de características y entrenar a un modelo con ellas. Según las inferencias que se extrae del modelo anterior, se decide agregar o eliminar características del subconjunto. Selección hacia adelante y eliminación hacia atrás son algunos de los ejemplos de métodos *wrapper*. Suelen ser de gran coste computacional debido a que el algoritmo es utilizado varias veces para diferentes subconjuntos de características [141,142].
- **Métodos empotrados (*embedded*)**: En estos métodos, la selección de características se realiza en el propio algoritmo de aprendizaje. La regresión de LASSO es uno de esos ejemplos. Este tipo de métodos localiza características significativas con un menor coste computacional [141,142].
- **Métodos híbridos**: Se derivan de la utilización de los métodos de filtro y métodos *wrapper* buscando obtener las ventajas de cada uno de ellos. Los métodos de filtro son rápidos y sencillos de calcular, pero no siempre con resultados que satisfagan el modelo. Los métodos *wrapper*, por su parte, si ofrecen buenos resultados pero su coste computacional es excesivo ante un gran volumen de datos. Este tipo de métodos suele aplicar primero un filtro al conjunto de características y al conjunto seleccionado se le aplica un método *wrapper*. Obteniéndose así un mejor resultado que los métodos de filtraje puros pero sin llegar a ser tan rápidos como ellos [141].

Por otra parte, la selección de características es una tarea difícil porque puede haber una interacción compleja entre las características. Una característica individualmente relevante puede volverse redundante cuando se trabaja junto con otras características. Por lo tanto, un subconjunto de características óptimo debe ser un grupo de características complementarias que abarquen las diversas propiedades de las clases para discriminarlas adecuadamente. Por lo tanto, una búsqueda exhaustiva es prácticamente imposible en la mayoría de las situaciones y la selección característica se podría describir como un problema de optimización ya que es muy importante obtener un subconjunto óptimo de características relevantes a partir de datos irrelevantes y redundantes.

Para resolver este problema, se han utilizado muchas técnicas de cálculo evolutivo (EC) para optimizar la selección de características, que incluye algoritmos genéticos y

algoritmos de enjambre. Las técnicas de EC son bien conocidas por su capacidad de búsqueda global. La optimización del enjambre de partículas (*Particle Swarm Optimization*, PSO) [143] es una técnica de EC relativamente reciente basada en la inteligencia del enjambre. En comparación con otros algoritmos de EC como los algoritmos genéticos (GA) y la programación genética (GP), PSO es computacionalmente menos costosa y puede converger más rápidamente. Por lo tanto, PSO se ha utilizado como una técnica efectiva en muchos campos, incluida la selección de características [144].

Por ello, se utilizó en la presente tesis la técnica PSO para la selección de características. La PSO es una técnica de optimización estocástica inspirada en el comportamiento social de enjambres, aplicada exitosamente para resolver problemas de optimización desarrollada por Kennedy y Eberhart [143]. La PSO es un algoritmo iterativo que consiste en un número de partículas (el enjambre) que se mueven en el espacio de búsqueda para lograr la mejor solución. Una partícula, que representa una solución candidata, se mueve a la posición óptima al actualizar su posición y velocidad.

El algoritmo PSO se adaptó para la selección de características como se muestra en la Figura 39. El algoritmo comienza con un conjunto de entrenamiento para seleccionar un subconjunto de características relevantes con PSO (la partícula ganadora). El algoritmo se ejecuta iterativamente k veces desde $k = 1$ hasta $k = \text{número de características originales}$ (7 para el Set 1, $21 \cdot 5$ para el Set 2 y $21 \cdot 5 + 7$ para el Set 3). Un conjunto de entrenamiento reducido y un conjunto de validación reducido se obtienen al eliminar las características que no se seleccionaron. Una red neuronal artificial para la clasificación se entrena con el conjunto de entrenamiento reducido y luego se aplica al conjunto de validación reducido para obtener la exactitud de la clasificación de validación final. Luego, se elige el subconjunto de k características con el error de exactitud más bajo. El algoritmo se computó para cada base de datos para reducir la dimensionalidad.

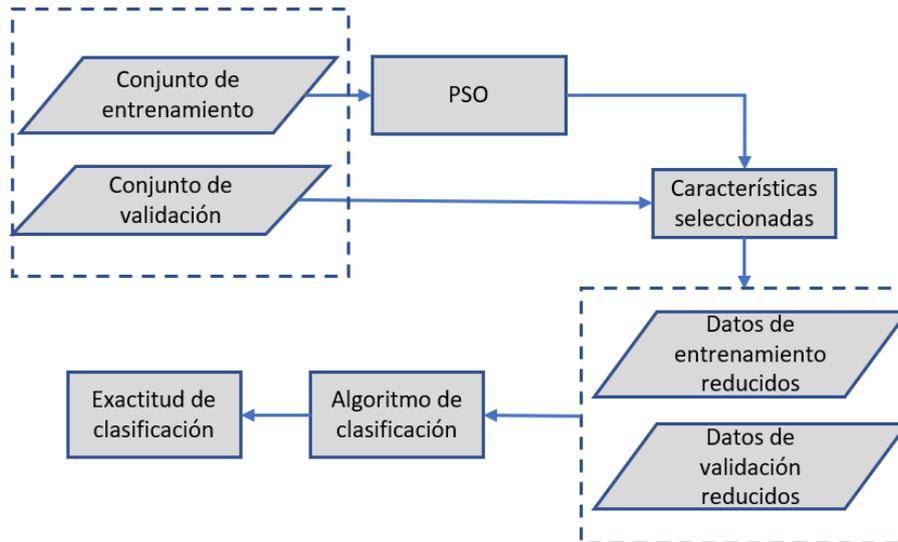


Figura 39. Diagrama del método de selección de características con PSO[104]

4.2.5 Clasificadores

En el aprendizaje automático, la clasificación es un enfoque de aprendizaje supervisado en el que el programa de computadora aprende de la entrada de datos que se le da y luego usa este aprendizaje para clasificar una nueva observación [145]. El conjunto de datos puede ser simple de tipo binario (2 clases) o también puede ser multiclase. En la literatura se han aplicado diferentes estrategias de clasificación, desde el uso de umbrales hasta técnicas complejas de aprendizaje automático. Algunos tipos de algoritmos de clasificación que engloba el aprendizaje automático son: clasificadores lineales, *K-nearest neighbours*, máquinas de vectores de soporte, árboles de decisión, *random forest*, redes neuronales artificiales (ANN), etc. Sobre todas estas técnicas, las ANN tienen algunas ventajas clave que las hacen más adecuadas para ciertos problemas y situaciones. Las ANN tienen la capacidad de modelar y aprender relaciones complejas y no lineales, lo cual es de gran importancia ya que en la vida real, muchas de las relaciones entre entradas y salidas son complejas y no lineales. A diferencia de muchas otras técnicas de predicción, ANN no impone ninguna restricción a las variables de entrada (p.e. cómo deben distribuirse). Además, muchos trabajos han confirmado que las ANN pueden modelar mejor la heterocedasticidad [146], es decir, datos con alta volatilidad y varianza no constante, por su capacidad de aprender relaciones ocultas en los datos sin que se tenga una relación fija en los datos.

Una ANN es un modelo computacional que intenta simular la naturaleza del cerebro humano, es una red de elementos de procesamiento (neuronas) interconectados. Estos

elementos están inspirados en los sistemas nerviosos biológicos, y al igual que en el cerebro humano, las conexiones entre elementos determinan en gran medida la función de la red. Un subgrupo de elementos de procesamiento se denomina capa en la red. La primera capa es la capa de entrada y la última capa es la capa de salida. Entre las capas de entrada y salida puede haber capas adicionales de unidades llamadas capas ocultas.

La unidad básica de cálculo en una red neuronal es la neurona, a también llamado nodo o unidad. La neurona o nodo recibe información de algunos otros nodos, o de una fuente externa y computa un valor de salida. A cada entrada se le asigna un peso (w) en función de su relevancia relativa a otras entradas. La neurona aplica una función f a la suma ponderada de sus entradas como se muestra en la Figura 40.

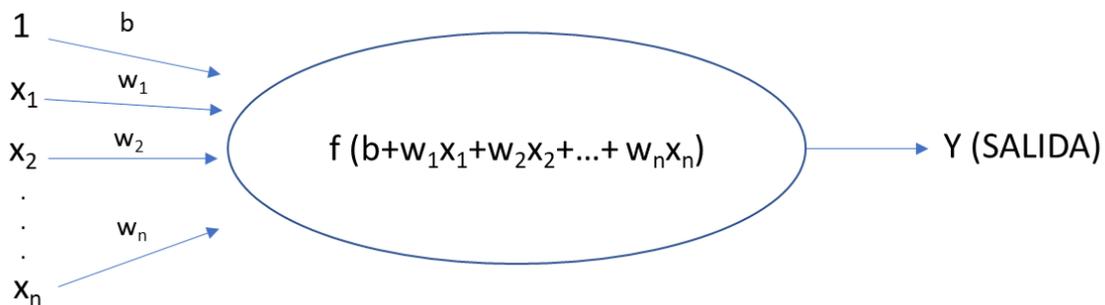


Figura 40. Neurona como unidad básica en una red neuronal. [Elaboración propia]

La función f es una función no lineal y se la suele conocer como función de activación. El propósito de esta función de activación es introducir la no linealidad en la salida de una neurona. Esto es relevante ya que los datos del mundo real son no lineales y se quiere que las neuronas sean capaces de aprender estos comportamientos no lineales. La función de activación toma un solo número y realiza una determinada operación matemática fija en él. En la práctica, existen varias funciones de activación que se pueden encontrar, algunas de ellas son:

- Sigmoide: toma una entrada de valor real y mapea los valores resultantes entre 0 y 1

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + \exp(-x)} \quad (31)$$

- tanh: toma una entrada de valor real y mapea su salida entre -1 y 1

$$\tanh(x) = 2\sigma(2x) - 1 \quad (32)$$

- ReLU: significa Unidad lineal rectificada. Toma una entrada de valor real y la umbraliza a cero (reemplazando los valores negativos con cero)

$$f(x) = \max(0, x) \quad (33)$$

La siguiente figura muestra cada una de las funciones de activación anteriores

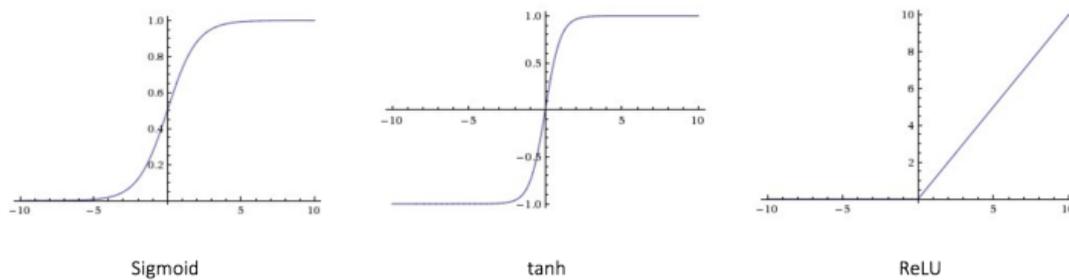


Figura 41. Funciones de activación no lineales [147]

Las redes neuronales contienen múltiples neuronas (nodos) dispuestas en capas. Los nodos de las capas adyacentes tienen conexiones o bordes entre ellos. Todas estas conexiones tienen pesos asociados con ellas. Una red neuronal puede constar de tres tipos de nodos[147]:

- **Nodos de entrada:** proporcionan información del mundo exterior a la red y en conjunto se los conoce como "capa de entrada". No se realiza ningún cálculo en ninguno de los nodos de entrada; simplemente transmiten la información a los nodos ocultos.
- **Nodos ocultos:** Estos nodos no tienen conexión directa con el mundo exterior (de ahí el nombre "oculto"). En estos nodos se llevan a cabo operaciones matemáticas y transfieren información desde los nodos de entrada hacia los nodos de salida. La colección de nodos ocultos forma una "capa oculta". Si bien una red de avance solo tendrá una sola capa de entrada y una sola capa de salida, puede tener cero o múltiples capas ocultas.
- **Nodos de salida:** los nodos de salida se conocen colectivamente como la "capa de salida". Estos nodos son responsables de los cálculos y del traspaso de la información de la red al mundo exterior.

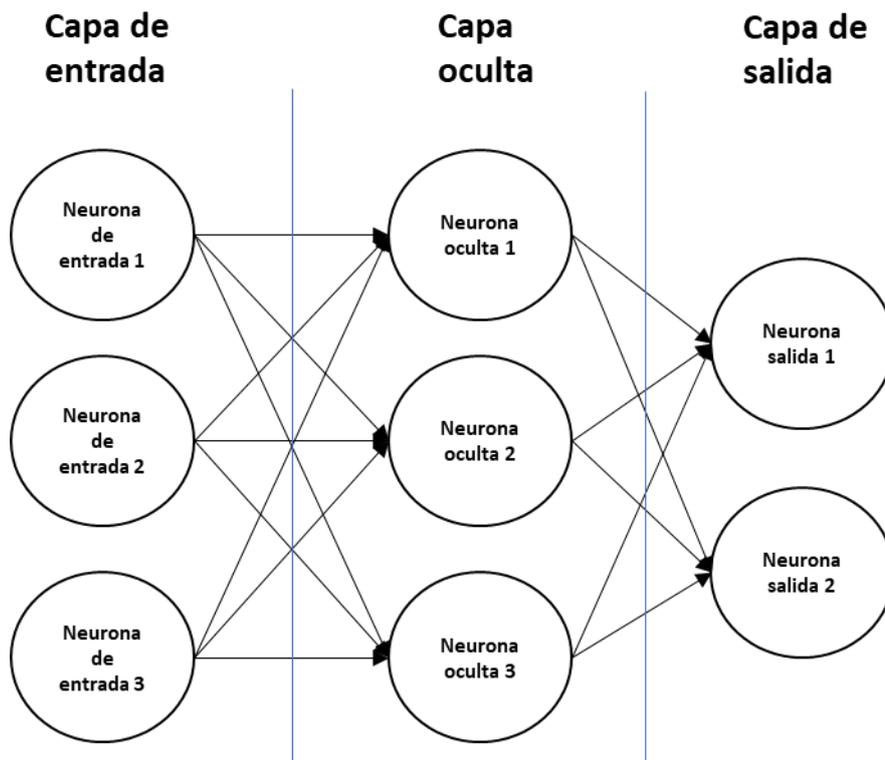


Figura 42. Estructura de una red neuronal. [Elaboración propia]

En la literatura, las ANN se han utilizado para clasificar partos a término y prematuros obteniendo buenos resultados de clasificación, alcanzando más del 87% de exactitud [80,148,149]. En el trabajo realizado en la presente tesis doctoral, se utilizó el perceptrón multicapa, que es una red unidireccional con una capa de entrada, una capa de salida y un cierto número de capas ocultas. La función tangente hiperbólica se usó como la función de transferencia de cada neurona. Se determinó la estructura óptima y se validó la capacidad de generalización evaluando el error de entrenamiento y de validación mediante el uso de la validación cruzada. La validación cruzada es un algoritmo estadístico que se utiliza para estimar la capacidad de los modelos de aprendizaje automático. Se usa comúnmente en el aprendizaje automático aplicado para comparar y seleccionar un modelo para un problema de modelado predictivo dado. El algoritmo tiene un parámetro llamado k que se refiere al número de grupos en los que se dividirá una muestra de datos determinada. Si $k = 5$, el conjunto de datos se dividirá en 5 partes iguales y el siguiente proceso se ejecutará 5 veces, cada vez con un conjunto de datos para validación diferente.

1. Se toma 1 grupo como conjunto de datos de validación

2. Se toma los grupos restantes como un conjunto de datos de entrenamiento.
3. Se ajusta un modelo con el conjunto de entrenamiento y se evalúa en el conjunto de validación
4. Se conserva la medida de evaluación de cada partición (k) y se obtiene una medida de del desempeño global del modelo promediando la medida de evaluación de todas las particiones para elegir el mejor modelo.

Concretamente, en el presente trabajo, tal y como se ha comentado en el apartado 4.1 se va a abordar el diseño de clasificadores para la predicción del éxito de la inducción considerando diferentes escenarios obstétricos empleando redes neuronales artificiales

El primer paso ha sido la selección de la estructura óptima de la ANN: Para elegir la estructura óptima para cada sistema de predicción, se realizó una búsqueda iterativa (*grid search*) para seleccionar el número de capas y neuronas ocultas. Las reglas en el *grid search* fueron: máximo 2 capas ocultas, máximo 10 neuronas ocultas en la primera capa oculta. Además, el número de neuronas en la segunda capa oculta no debe exceder el número de neuronas de la primera capa oculta, lo que produce una estructura piramidal con 2 capas ocultas, garantizando un aprendizaje óptimo para redes multicapa [150]. Con estas reglas se obtiene 55 posibles estructuras de ANN. Los algoritmos convencionales de entrenamiento de redes neuronales a menudo se atascan en los mínimos locales, para enfrentar este problema y encontrar el óptimo global, el entrenamiento se suele repetir diez o más veces, inicializando los pesos en cada iteración de forma aleatoria [151]. Por ello para evitar este problema, en el presente trabajo se entrenaron 30 veces cada una de las redes neuronales.

Para cada escenario y conjunto de características, se obtuvo un total de nueve sistemas de predicción (PS) basados en ANN ($PS_{\text{ESCENARIO_SET}}$: PS1_1, PS1_2, ..., PS3_3). Por lo tanto, en cada escenario se entrenaron en total 165 ANN (55 ANNs x 3 conjuntos de características). Para cada $PS_{\text{ESCENARIO_SET}}$, la base de datos correspondiente ($DB_{\text{ESCENARIO_SET}}$) se utilizó para el entrenamiento y la validación (utilizando validación cruzada *k-fold*, con $k=5$). La Figura 43 muestra el esquema de cada uno de los sistemas predictores. La mejor estructura se seleccionó de las 55 ANN de cada caso, midiendo el rendimiento promedio de cada ANN a partir del conjunto de validación en una validación cruzada *k-fold* ($k=5$). La implementación de los algoritmos propuestos para obtener los nueve sistemas de predicción óptimos se muestra en la Figura 44.

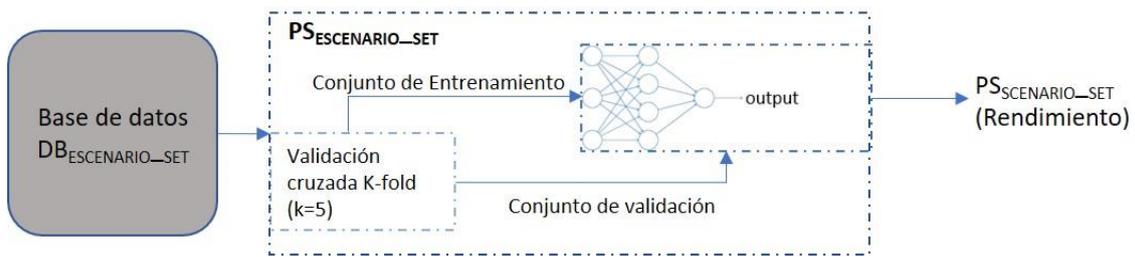


Figura 43. Esquema de los sistemas de predicción ($PS_{ESCENARIO_SET}$) obtenido para cada base de datos ($DB_{ESCENARIO_SET}$)

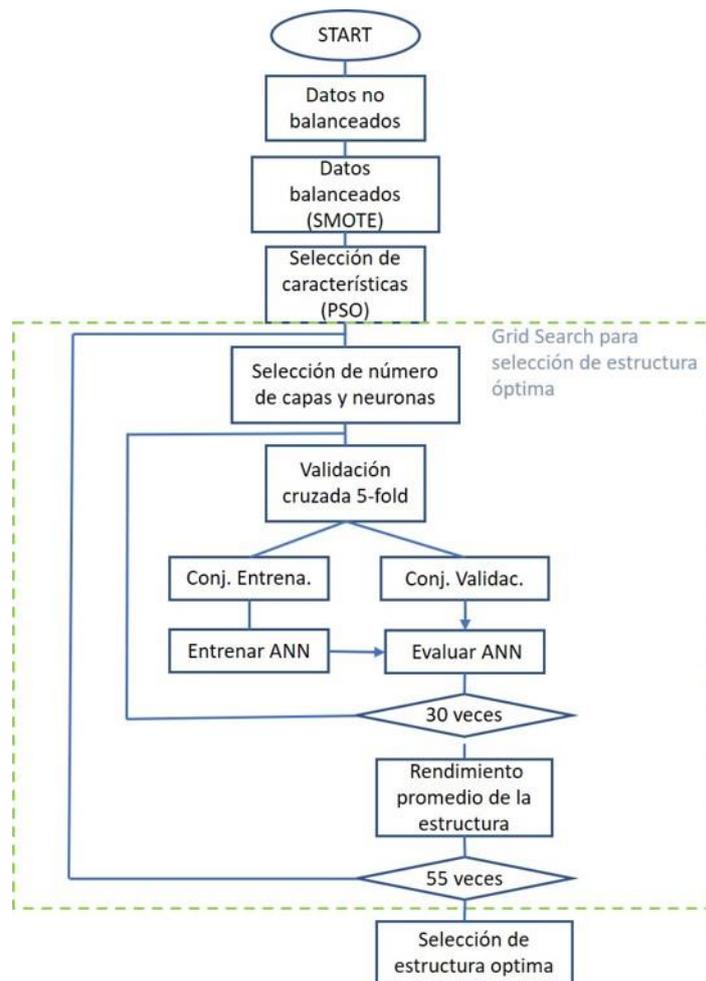


Figura 44. Diagrama del algoritmo propuesto para obtener los sistemas de predicción óptimos.

Teniendo en cuenta que el parto vaginal (escenario 3) es un proceso de 2 fases, se generó un cuarto clasificador mediante la conexión en cascada de los sistemas de predicción del escenario 1 y el escenario 2 ($PS1_SET$ - $PS2_SET$). El primer sistema ($PS1_SET$) separa a las mujeres que logran PAP de aquellas que no lo hacen (NO-PAP) cuando se usa un conjunto particular de características. Las mujeres clasificadas como NO-PAP se clasifican

directamente como partos por cesárea, mientras que las que logran PAP están subclasificadas por un segundo sistema entrenado con el mismo conjunto de características (PS2_SET). Para evaluar este sistema de predicción de 2 pasos, se utilizaron las mismas particiones de validación de los sistemas de predicción de un solo paso correspondientes (base de datos utilizada para la predicción del escenario 3, DB3_SET) para comparar los resultados entre ambos enfoques. Es decir, las particiones de validación de DB3_1 que se emplearon para el sistema predictor ‘directo’ PS3_1, se usaron para evaluar el sistema de 2 pasos PS1_1-PS2_1, análogamente las de DB3_2 para evaluar el sistema de 2 pasos PS1_2-PS2_2 y de DB3_3 para evaluar el sistema de 2 pasos PS1_3-PS2_3.

4.2.6 Medidas de rendimiento

El rendimiento de los modelos de predicción puede evaluarse utilizando una variedad de métodos y métricas diferentes. Las medidas tradicionales para evaluar la capacidad discriminativa de un clasificador son la exactitud, la sensibilidad, la especificidad y las curvas ROC.

- La **exactitud** de un clasificador es su capacidad para diferenciar correctamente entre casos con determinada condición y los casos sin la condición. Para estimar la exactitud de un clasificador, se debe calcular la proporción de verdadero positivo y verdadero negativo respecto a todos los casos evaluados y se calcula como sigue:

$$Exactitud = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (34)$$

siendo VP los casos que el clasificador correctamente clasifica a los casos con una determinada condición, VN los casos que el clasificador correctamente clasifica a los casos que no tienen esa determinada condición, FP los casos que el clasificador erróneamente clasifica a los casos que no tienen determinada condición y FN los casos que el clasificador erróneamente clasifica a los casos que tienen una determinada condición. En nuestro caso de aplicación, la condición es inducción exitosa (según el criterio asignado en cada escenario), así p.e. VP hará referencia a las mujeres con inducción exitosa que fueron correctamente clasificados por el PS.

- La sensibilidad de un clasificador es su capacidad para determinar los casos con determinada condición correctamente. Para estimarlo, debemos calcular la proporción de verdadero positivo de todos los casos que presentan determinada condición. Matemáticamente, esto se puede expresar como:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (35)$$

- La **especificidad** de una prueba es su capacidad para determinar correctamente los casos que no tienen una determinada condición. Para estimarlo, se debe calcular la proporción de verdaderos negativos en todos los casos que no tienen la condición. Matemáticamente, esto se puede expresar como:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (36)$$

- Por último, la curva ROC es la forma más utilizada para visualizar el rendimiento de un clasificador binario, y su **área bajo la curva** (AUC), una forma de resumir su rendimiento en un solo número. El AUC es una medida de rendimiento para problemas de clasificación en varios umbrales de clasificación. ROC es una curva de probabilidades con diferentes umbrales y su AUC representa el grado o medida de separabilidad. Indica cuán capaz es el modelo para distinguir entre clases. Cuanto mayor sea el AUC, mejor será el modelo para predecir. La curva ROC se grafica con la proporción de verdaderos positivos (TPR o sensibilidad) respecto a la proporción de falsos positivos (FPR o 1-especificidad).

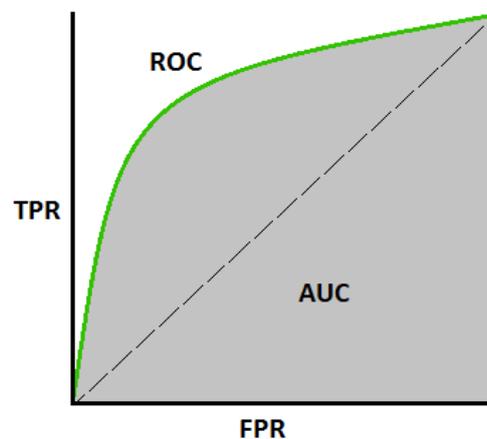


Figura 45. Curva ROC [152]

Todas estas medidas de rendimiento se calcularon para cada sistema predictor $PS_{\text{ESCENARIO_SET}}$.

4.3 Resultados

Las características obstétricas y el resultado de la inducción del parto de las 115 pacientes enroladas en el estudio se resumen en la Tabla 10. Se observa que 98 mujeres alcanzaron la fase activa del trabajo de parto, 82 dieron a luz por vía vaginal y 33 terminaron con una cesárea (17 no alcanzaron PAP y 16 que sí lo hicieron pero recibieron una cesárea debido a complicaciones en el progreso del parto).

La estructura óptima de cada escenario se observa en la Tabla 13. Se puede apreciar que para todos los sistemas predictores se cuenta con 2 capas ocultas y el número de neuronas de la primera capa fueron similares en todos los casos (entre 9 y 10 neuronas). En cambio, la segunda capa de los diferentes sistemas mostró números óptimos de neuronas más diferentes.

Tabla 13. Estructura óptima obtenida del grid search para cada sistema predictor

Sistema predictor	Neuronas capa 1	Neuronas capa 2
PS1_1	10	9
PS1_2	9	6
PS1_3	10	9
PS2_1	10	6
PS2_2	9	1
PS2_3	9	7
PS3_1	9	7
PS3_2	10	4
PS3_3	9	8

La media y el intervalo de confianza al 95% (IC) de las medidas de rendimiento de los conjuntos de entrenamiento y validación al predecir el PAP (escenario 1) se muestran en la Tabla 14. El sistema de predicción que usa las características EHG (PS1_2) superó al de las características obstétricas (PS1_1). Las medidas de rendimiento más altas se obtuvieron al combinar las características obstétricas y EHG (PS1_3). La exactitud alcanzada en el clasificador PS1_3 fue del 93,5% (IC: 92,6-95,6%) para los conjuntos de entrenamiento y del 84,6% (IC: 83,4-86,6%) para los conjuntos de validación. Las curvas ROC de los tres sistemas de predicción del escenario 1 se muestran en la Figura 46A. El

AUC fue mayor para PS1_3 con un AUC de 0.96, mientras que PS1_2 y PS1_1 arrojaron un AUC de 0.94 y 0.89, respectivamente.

Tabla 14. Media e (IC 95%) de las medidas de rendimiento de los sistemas de predicción del escenario 1 (PS1, PAP frente a NO-PAP). E: entrenamiento, V: validación. PS1_1 usa DB1_1, PS1_2 usa DB1_2, PS1_3 usa DB1_3.

		PS1_1	PS1_2	PS1_3
Exactitud (%)	E	84.5 (83.4-85.6)	91.4 (89.8-92.9)	93.5 (92.6-95.6)
	V	75.9 (74.5-77.3)	81.4 (79.9-82.8)	84.6 (83.4-86.6)
Sensibilidad (%)	E	83.1 (82.0-84.4)	90.0 (88.2-91.9)	91.8 (90.7-94.6)
	V	73.1 (71.2-75.1)	76.5 (74.4-78.5)	78.9 (78.2-82.6)
Especificidad (%)	E	85.8 (84.5-87.2)	92.7 (91.3-94.1)	95.1 (94.4-96.8)
	V	78.7 (76.8-80.6)	86.3 (84.7-88.0)	90.4 (88.0-91.5)

El rendimiento de los sistemas de predicción del escenario 2, cuyo objetivo era distinguir entre pacientes que alcanzan PAP-vaginal y PAP-cesárea, se muestra en la Tabla 15. De nuevo se obtuvieron mejores indicadores de rendimiento para los sistemas predictores que emplean parámetros de EHG (PS2_2) que los que emplean parámetros obstétricos (PS2_1). Las mejores medidas de rendimiento se alcanzaron para PS2_3, arrojando un valor de exactitud de 95.2% (IC 94.4-96.1%) en el conjunto de entrenamiento y 86.5% (IC 85.3-87.8%) en el conjunto de validación. Las medidas de rendimiento de este escenario fueron ligeramente mejores que el escenario 1 en Set_2 y Set_3. Las curvas ROC de los tres clasificadores en el escenario 2 se muestran en la Figura 46B. El AUC fue 0.98 para PS2_3, 0.95 para PS2_2 y 0.84 para PS2_1.

Tabla 15. Media e (IC95%) de las medidas de rendimiento de los sistemas de predicción del escenario 2 (PAP-vaginal frente a PAP-cesárea). E: entrenamiento, V: validación. PS2_1 usa DB2_1, PS2_2 usa DB2_2, PS2_3 usa DB2_3.

		PS2_1	PS2_2	PS2_3
Exactitud (%)	E	79.1 (77.7-80.5)	92.1 (91.2-93.1)	95.2 (94.4-96.1)
	V	72.2 (70.6-73.9)	82.7 (81.4-84.1)	86.5 (85.3-87.8)
Sensibilidad (%)	E	78.7 (77.1-80.2)	91.1 (90.0-92.3)	94.4 (93.1-95.3)
	V	70.9 (68.8-73.0)	79.4 (77.4-81.4)	83.8 (81.1-84.6)
Especificidad (%)	E	79.6 (77.9-81.3)	93.4 (92.4-94.4)	96.3 (95.7-97.3)
	V	73.9 (71.6-76.3)	87.0 (85.2-88.8)	89.9 (87.4-91.0)

Los resultados de los sistemas de predicción para distinguir entre partos vaginales y por cesárea (escenario 3) se muestran en la Tabla 16. Para los 3 conjuntos de parámetros de entrada, los valores de exactitud son alrededor del 80% para el subconjunto de entrenamiento y del 70% para la validación. La tabla muestra que las mejores medidas de rendimiento en los subconjuntos de entrenamiento y validación se obtuvieron para PS3_3, pero fueron bastante similares a las de PS3_2. PS3_3 dio una exactitud de 70.4% (IC 67.7-70.5%), una sensibilidad de 67.4% (CI 65.3-69.3%) y una especificidad de 74.2% (CI 71.2-75.7%) en el subconjunto de validación. Sin embargo, estas cifras son solo ligeramente más altas (alrededor del 2% en entrenamiento, alrededor del 0.5% en la validación) que utilizando solo las características de EHG (PS3_2). Las curvas ROC de los tres sistemas se muestran en la Figura 46C. El AUC más alto se encontró para el sistema PS3_3 (AUC = 0.87). Se encontró un AUC ligeramente inferior para PS3_2 (AUC = 0.85), mientras que el AUC más bajo se dio para PS3_1 (AUC = 0.81).

Tabla 16. Media e (IC95%) de las medidas de rendimiento de los sistemas de predicción del escenario 3 (parto vaginal frente a cesárea). E: entrenamiento, V: validación. PS3_1 usa DB3_1, PS3_2 usa DB3_2, PS3_3 usa DB3_3.

		PS3_1	PS3_2	PS3_3
Exactitud (%)	E	77.1 (75.8-78.5)	80.0 (78.9-81.2)	82.5 (80.3-83.0)
	V	68.9 (67.4-70.4)	69.9 (68.6-71.3)	70.4 (67.7-70.5)
Sensibilidad (%)	E	77.0 (75.3-78.7)	77.4 (76.0-78.8)	80.2 (78.2-81.4)
	V	69.2 (66.7-71.6)	67.1 (65.0-69.3)	67.4 (65.3-69.3)
Especificidad (%)	E	77.3 (75.7-78.9)	83.4 (82.0-84.7)	85.3 (83.4-86.6)
	V	68.7 (66.5-71.0)	73.6 (71.0-76.1)	74.2 (71.2-75.7)

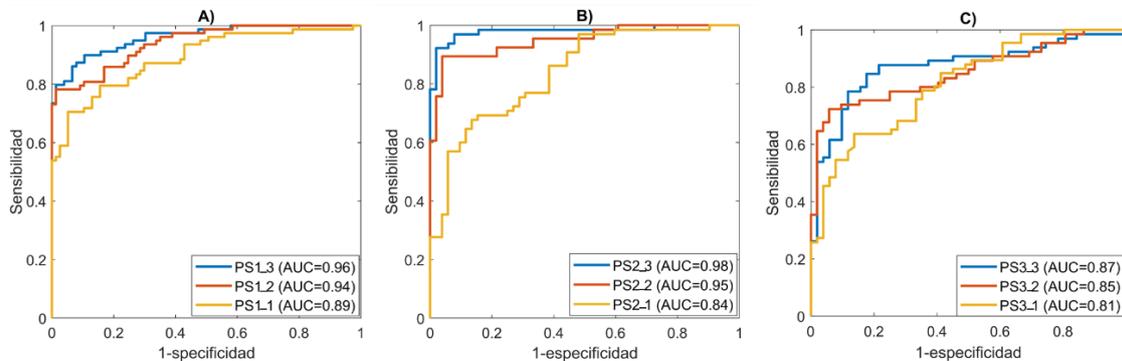


Figura 46. Curvas ROC de los sistemas predictores de cada escenario. A: escenario 1, B: escenario 2 y C: escenario 3.

Los resultados del sistema predictor en cascada de parto vaginal frente a cesárea se muestran en la Tabla 17. Los valores de rendimiento se calcularon para las mismas particiones del conjunto de validación de la base de datos utilizada en el sistema de predictor de un paso (PS3_Set) en el escenario 3. Las mejores medidas de rendimiento fueron obtenidas por el sistema en cascada, que combina características obstétricas y EHG (PS1_3-PS2_3). La exactitud alcanzada para el sistema de predicción en cascada con Set_1 (PS1_1-PS2_1) fue de 71.9 (IC: 70.8-73.0%). Se observó una gran mejora al conectar en cascada PS1_2-PS2_2 para Set_2, mostrando una exactitud de 79.9% (CI 78.8-81.0) y ligeramente superior para PS1_3-PS2_3 para Set_3, con una exactitud de 81.4% (CI 80.3-82.5). Este último también logró un mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad: 80,3% (IC 78,8–81,8) y 82,8% (CI 81,2–84,8), respectivamente. El mejor sistema de predicción en cascada (PS1_3-PS2_3) también dio un rendimiento mucho mejor que el mejor sistema de predicción del escenario 3 sin cascada, PS3_3: exactitud promedio 81.4% vs 70.4%, sensibilidad 80.3% vs 67.4% y especificidad 82.8% vs 74.2%.

Tabla 17. Media e (IC95%) de las medidas de rendimiento de los sistemas de predicción en cascada del escenario 3 (parto vaginal frente a cesárea). V: particiones del conjunto de validación de usando la correspondiente base de datos DB3_Set.

		PS2_1-PS3_1	PS2_2-PS3_2	PS2_3-PS3_3
Exactitud (%)	V	71.9 (70.8-73.0)	79.9 (78.8-81.0)	81.4 (80.3-82.5)
Sensibilidad (%)	V	54.9 (53.1-56.7)	75.2 (73.5-76.8)	80.3 (78.8-81.8)
Especificidad (%)	V	93.8 (92.8-94.7)	85.9 (84.6-87.3)	82.8 (81.2-84.4)

4.4 Discusión

Predecir el éxito de la inducción del parto siempre ha sido un desafío para los obstetras, y una técnica fiable sería una ayuda invaluable que ayudaría a minimizar las esperas largas, el agotamiento y el sufrimiento materno-fetal y los costos médicos. Aunque ya se han realizado varios intentos para predecir el éxito de la inducción del parto a partir de la información obstétrica [56,57,126,105], dichos estudios han demostrado un desempeño predictivo deficiente (área bajo la curva ROC (AUC) entre 0.6-0.7). En este trabajo, por lo tanto, se opta por evaluar el papel potencial de EHG para esta tarea.

4.4.1 *Predicción de la fase activa del trabajo de parto*

En la fase activa del trabajo de parto, un paso fundamental previo al parto, las propiedades eléctricas de los miocitos uterinos experimentan cambios que generan una mayor actividad uterina. El objetivo del parto inducido farmacológicamente es de promover las contracciones uterinas y la maduración cervical para lograr el parto vaginal. La predicción de si un agente de inducción podría desencadenar PAP o no, ayudaría a los médicos a reducir las esperas innecesarias y decidir si realizar o no una cesárea. En el capítulo anterior se encontró una respuesta significativamente diferente entre las características de EHG de las pacientes que tuvieron éxito en alcanzar PAP y las que no. En el presente capítulo, se desarrollan sistemas de predicción del PAP (escenario 1) con diferentes conjuntos de características: obstétrico (PS1_1), EHG (PS1_2) y una combinación de ambos (PS1_3). Las mejores medidas de rendimiento se obtuvieron en PS1_3, que arrojó una exactitud del 84.6% en el conjunto de validación y un AUC de 0.96. Este rendimiento fue ligeramente menor para el sistema que usa solo características de EHG (81.4% de exactitud y 0.94 de AUC) PS1_2. Mientras que el sistema que solo usa características obstétricas dio a lugar a un rendimiento mucho menor a los anteriores (75.9% de exactitud y 0.89 de AUC).

4.4.2 *Predicción del parto vaginal tras alcanzar la fase activa del trabajo de parto*

En una inducción del parto, el parto vaginal no siempre está garantizado incluso después de alcanzar el PAP, por ejemplo, en condiciones de parto estacionado, desproporción pelvi-fetal o pérdida de bienestar materno-fetal. Saber que definitivamente sucederá ayudaría a reducir esperas innecesarias. Así pues, se diseñaron los sistemas predictores PS2_1, PS2_2 y PS2_3 para discriminar entre PAP-vaginal y PAP-cesárea (escenario 2). Sin embargo, dado que es necesario esperar hasta que se alcance el PAP (rara vez en las

primeras 4 horas desde el inicio de la inducción del parto), su importancia clínica es menor. En este escenario, la combinación de características obstétricas y EHG también proporcionó el mejor rendimiento. Sin embargo, esta combinación no mejoró significativamente a solo emplear características de EHG (3.2% más de exactitud en el escenario 1 y 3.8% en el escenario 2), mientras que, el uso de solo características de EHG superó con creces los resultados del uso de solo características obstétricas en ambos escenarios, lo que indica que las características de EHG proporcionan más información para identificar el éxito de la inducción del parto.

4.4.3 Predicción del parto vaginal

Desde el punto de vista clínico se considera éxito de la inducción del parto como aquél que finaliza por vía vaginal, se desarrollaron sistemas de predicción del parto vaginal (escenario 3) que son potencialmente de gran interés clínico. El primer enfoque fue un sistema de predicción directo (PS3_1, PS3_2 y PS3_3). La exactitud promedio solo con datos obstétricos (PS3_1) fue del 68,9%, ligeramente inferior a la de Sievert et al, (2017) [126], en la que el 73,9% de los sujetos se clasificaron correctamente en la cohorte de validación utilizando solo los siguientes datos obstétricos: edad gestacional, índice Bishop, sospecha de restricción del crecimiento, hipertensión crónica e índice de masa corporal. El área bajo la curva ROC fue del 75%, que es inferior al 81% obtenido en el presente trabajo. El mayor AUC podría deberse a los diferentes métodos utilizados para diseñar los sistemas predictores. En nuestro caso utilizamos redes neuronales, mientras que Sievert et al, utilizaron regresión logística multivariable. Los resultados del presente trabajo también fueron bastante similares a los obtenidos por Pitarello et al, (2013) [56], en los que se realizaron mediciones ecográficas cervicales transvaginales en 190 pacientes embarazadas para predecir el éxito (definido como partos vaginales). El AUC calculado utilizando los diferentes parámetros de este estudio fue de 68.9% para la longitud cervical, 71.6% para la posición de la cabeza fetal y 72.0% para la dilatación cervical.

El uso de características EHG por sí solas o en combinación con los datos obstétricos mejoró muy ligeramente la exactitud de los conjuntos de validación (<71%), en contraste con la mejora que se observó en los otros escenarios al introducir las características de EHG. Esto podría deberse a la respuesta mioeléctrica heterogénea a los medicamentos de inducción en la cohorte de parto por cesárea, compuesta por mujeres que lograron lograr una actividad contráctil regular e intensa y PAP, pero que no pudieron realizar el parto

vaginalmente por otras razones, y por aquellas que no alcanzaron PAP. Esta situación habría dado lugar a un mal entrenamiento y a una capacidad de generalización y rendimiento del sistema deficiente. Por lo tanto, se llevó a cabo un segundo enfoque de dos pasos para predecir el parto vaginal, primero discernir si se alcanzará PAP y en segunda estancia si finalmente el parto será vaginal. La exactitud mejoró ligeramente cuando solo se usaron datos obstétricos, pero notablemente cuando se usaron los parámetros de EHG (79.9% de exactitud promedio en la validación), lo que confirma que la evaluación en dos pasos de la respuesta del músculo uterino al medicamento de inducción reduce la heterogeneidad de las clases y da predicciones más precisas. También se puede observar que agregar información obstétrica a las características de EHG no mejora significativamente la exactitud, pero ayuda a equilibrar la relación especificidad-sensibilidad.

Esta es la primera vez que se desarrollan sistemas predictores a partir de parámetros extraídos del EHG para predecir el éxito de la inducción del parto. Los resultados obtenidos muestran que EHG puede desempeñar un papel importante en las decisiones de gestión del parto y ayudaría a los médicos a evitar o reducir inducciones innecesariamente largas, disminuir el riesgo y sufrimiento materno-fetal y reducir los costos de hospitalización.

El estudio tiene ciertas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la base de datos está compuesta por mujeres a las que se administraron dos fármacos diferentes (prostaglandina E1 y prostaglandina E2), que podrían haber dado lugar a diferentes respuestas electrofisiológicas. Sin embargo, en un contexto clínico, la capacidad de predecir el éxito de la inducción del parto con una exactitud general del 80%, independientemente del fármaco utilizado, sería una gran ventaja. Por último, la base de datos debería ampliarse para corroborar con mayor potencia estadística estos resultados y obtener un grupo de test adicional para poder valorar mejor la capacidad de generalización de los sistemas predictores desarrollados. Así mismo una base de datos más extensa podría permitir el desarrollo de un sistema predictor para cada tipo de fármaco lo que supondría una mejora en su desempeño.

4.5 Conclusiones

En este capítulo, se evaluó el uso de la electromiografía uterina para predecir el éxito de la inducción del parto. Se diseñaron sistemas de predicción en tres escenarios distintos asociados a la inducción del parto, utilizando diferentes conjuntos de características: obstétricas, EHG y ambas. Los sistemas predictores entrenados con las características de EHG superan a los sistemas predictores que utilizan las características obstétricas tradicionales en todos los escenarios de predicción. La combinación de las características obstétricas y EHG dio como resultado mejores medidas de rendimiento, pero cercanas a aquellas cuando se usan solo características EHG. Se obtuvieron valores de exactitud promedio de aproximadamente el 85% para el clasificador PAP versus NO-PAP (escenario 1) y para el clasificador PAP-vaginal vs PAP-cesárea (escenario 2). Por otra parte, se evaluaron y se compararon dos enfoques para la clasificación de partos vaginales frente a cesáreas (escenario 3). Los sistemas de predicción en un paso resultaron en una capacidad predictiva baja (exactitud <71%). El sistema de predicción de dos pasos (cascada de los clasificadores del escenario 1 y el escenario 2) arrojó valores de exactitud superiores al 80% cuando se utilizaron las características de EHG. Estos resultados indican que los parámetros EHG pueden usarse para predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras etapas de la inducción del parto. Tal capacidad mejoraría el bienestar materno-fetal, reduciría los costos hospitalarios y ayudaría a los obstetras en la tarea de la gestión del parto.

Capítulo 5: *Diseño de estimadores de la presión intrauterina basados en el electrohisterograma (EHG) para la monitorización no invasiva del parto.*

5.1 Introducción

Como se ha comentado en el capítulo 1, la monitorización de las contracciones uterinas es esencial durante el embarazo y el trabajo de parto para obtener información sobre el progreso del parto y, por lo tanto, sobre el bienestar materno-fetal. La actividad uterina (AU) generalmente se evalúa con registros basados en mediciones de presión. Las técnicas más ampliamente utilizadas por los clínicos son la medida de la presión intrauterina (IUP) y la tocografía (TOCO). La primera no se usa generalmente en la clínica porque es una técnica invasiva y se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana, fiebre materna y necesidad de un parto por cesárea [153] y su uso se limita en fases finales del embarazo cuando ha habido ruptura de membranas. Mientras que la segunda no puede proporcionar una medición precisa de la intensidad, el tono y la duración de las contracciones uterinas debido a las limitaciones que ya se han mencionado de esta técnica en el capítulo 1.

Durante el trabajo de parto, los obstetras suelen monitorizar la intensidad de las contracciones para obtener información sobre si la presión uterina es lo suficientemente alta como para expulsar al feto o si se necesita alguna intervención médica para lograrlo. La monitorización de la AU también es importante, ya que, anomalías en la actividad contráctil uterina, como la taquisistolia (número de contracciones mayor a cinco en cada 10 min) o la hipertonía (tono superior a 25 mmHg [70]), podría afectar la salud fetal [19,74]. Por un lado la taquisistolia puede tener efectos fisiológicos adversos en el feto que se reflejan en los patrones de la frecuencia cardíaca fetal y desaceleraciones tardías que son indicadores de presencia de hipoxia fetal [70]. Fisiológicamente, se cree que la compresión frecuente de las arteriolas espirales uterinas sin un tiempo de relajación adecuado da como resultado una perfusión placentaria disminuida y un suministro de oxígeno deteriorado al feto, lo que aumenta la probabilidad de hipoxia fetal y acidosis [154]. De igual forma la hipertonía se ha asociado con desaceleraciones tardías [155]. Por ello, es importante evaluar las contracciones uterinas para interpretar las variaciones de la frecuencia cardíaca fetal y poder evaluar el bienestar fetal.

Dado a la gran utilidad que ha demostrado el registro de EHG en diversas aplicaciones como en la predicción de la parto prematuro, el parto a término y en las identificación de contracción de parto y no parto [82,88,90,156–158]; y debido a que solo unos pocos estudios se han centrado en el análisis de EHG como método alternativo para obtener la estimación de IUP [93,94,99,100], en el presente capítulo se pretende estimar la presión

intrauterina a partir de registros no invasivos de EHG. Hasta la fecha, los parámetros de las señales EHG, como la energía Teager [94], el primer momento estadístico no normalizado [93] y el valor RMS [99], se han calculado para la estimación de IUP. Aunque se han reportado buenas correlaciones entre las señales estimadas y la IUP, los errores medios en la estimación de la IUP son superiores a 13 mmHg. Por lo que se hace necesario investigar estrategias para reducir este error, como buscar el tamaño de ventana, desplazamiento y ancho de bandas óptimos para el cómputo de los parámetros estimadores. Por otra parte, en la práctica clínica conocer de manera precisa la amplitud, intensidad y tono de la presión intrauterina es indispensable para obtener una correcta valoración de la actividad uterina. Sin embargo, los estudios realizados para la estimación de la presión intrauterina se han limitado a generar modelos estimadores cuyos coeficientes se calculan por el método de mínimos cuadrados, optimizando el error cuadrático medio de la diferencia entre cada muestra estimada y la muestra de IUP correspondiente (estimación de señal de presión). Con este tipo de estimador, la estimación de parámetros relevantes como la intensidad máxima de contracción y tono puede ser pobre. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, una buena estimación de estos parámetros de IUP, pueden ser de mayor interés para identificar anomalías como hiperestimulación o hipertoniá.

En este trabajo se propuso primero mejorar los métodos disponibles actualmente para la estimación de IUP mediante el análisis de diferentes anchos de banda de señal EHG y la evaluación de diferentes longitudes de ventana para el cálculo de los parámetros de EHG. Segundo, se propuso diseñar modelos para la estimación de IUP, utilizando diferentes tipos de criterios de optimización: señal de presión, máxima presión y tono. Para cada criterio de optimización, se realizaron modelos individuales (mono-sujeto) y globales (con el conjunto de sujetos). Finalmente, abordó el problema de la variabilidad entre sujetos mediante el desarrollo de algoritmos adaptativos para mejorar la exactitud de las estimaciones de IUP derivadas de los modelos globales.

5.2 Materiales y métodos

5.2.1 Base de datos y protocolo de registro

Se registraron señales simultáneas de IUP y EHG en 22 mujeres en fase activa del trabajo de parto en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, en Valencia, España. El estudio se adhirió a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la junta de ética médica local. Los criterios de inclusión del estudio fueron gestaciones con embarazo único en periodo activo del trabajo de parto (3-5 contracciones cada 10 minutos, 4 cm de dilatación y borramiento cervical). Se excluyeron mujeres con enfermedades cardíacas, renales, pulmonares o hepáticas, y mujeres que presentaron preclamsia, ruptura prematura de membranas o sangrados vaginales. Se informó a todas las mujeres sobre la naturaleza del estudio, el protocolo de registro y firmaron el pertinente consentimiento informado. La Tabla 18 muestra las características obstétricas de las mujeres incluidas en el estudio. La duración de los registros osciló entre 1 y 4 horas.

Para la captación de la señal de EHG, se colocaron los electrodos en las mismas posiciones que en los estudios de los capítulos 3 y 4. Previamente a la colocación de los electrodos se exfolió con gel (Nuprep, Weaver and Company, EE. UU.) ligeramente la piel para reducir el potencial de contacto electrodo-piel. Adicionalmente, la señal de IUP se registró simultáneamente mediante un catéter de presión (Intran Plus IUP-450, Utah Medical products Inc, EE. UU.) colocado en la cavidad uterina y conectado a un monitor materno-fetal de la serie Corometrix 250cx (GE HealthCare, General Electric Company, EE. UU.). El monitor materno-fetal transmite los datos a una PC a través del puerto serie a una frecuencia de muestreo (f_s) de 4 Hz. Ambas señales, EHG e IUP, se almacenaron para su posterior análisis. Aunque no hay un valor clínico agregado de registrar TOCO cuando se tiene un registro de IUP disponible, se realizó una medición simultánea de TOCO en las últimas 7 sesiones para una comparación adicional de las estimaciones de IUP basadas en EHG con respecto a TOCO. Para este análisis específico, se pre-procesaron los registros de TOCO: valores ceros de presión se interpolaron linealmente con los datos vecinos y se realizó una segmentación adicional a las señales IUP, EHG y TOCO para eliminar los intervalos TOCO donde se presenció pérdida de contacto del sensor. Se consideraron los mismos intervalos para el cálculo de los errores de las estimaciones de los enfoques TOCO y EHG y se compararon.

Tabla 18. Características obstétricas de las mujeres enroladas en el presente estudio

Variable	media ± std
Edad de la madre (años)	30.80±5.53
Edad gestacional (días)	280.10±6.84
IMC (kg/m ²)	30.16±3.83
Gestaciones	2.11±1.30
Paridad	0.47±0.82
Peso fetal (g)	3530.8±577.8

5.2.2 Procesamiento de señal

Al igual que en los capítulos previos, para eliminar la interferencia y el ruido de baja y alta frecuencia, las señales EHG se filtraron digitalmente entre 0.2 y 4 Hz y luego se submuestrearon a 20 Hz para reducir el costo computacional, dando lugar a señales M1P y M2P preprocesadas, después de lo cual se calculó una señal bipolar EHG (M1P – M2P) para reducir la interferencia en modo común. Los segmentos de artefactos de movimiento fueron identificados visualmente y excluidos del estudio.

Para el cómputo de los parámetros, se emplearon dos anchos de banda diferentes (0.2-1 Hz y 0.34-1 Hz) utilizando un filtro Butterworth de quinto orden bidireccional y las frecuencias de corte se ajustaron de acuerdo con el ancho de banda analizado. Además, se consideraron cuatro longitudes de ventana móviles ($K = 15, 30, 45$ y 60 segundos) desplazadas con $\Delta t = 1 / f_s = 0.25s$ para el cálculo de los siguientes parámetros:

- Operador Teager (TE): Este parámetro consiste en el cálculo de la energía instantánea que es directamente proporcional al producto del cuadrado de la amplitud y al cuadrado de la frecuencia [112]. En el dominio de tiempo discreto, la energía instantánea se puede definir como:

$$\Phi[n] = x[n]^2 - x[n+1]x[n-1] \quad (37)$$

Siendo x la señal EHG acondicionada.

Posteriormente, TE se obtiene aplicando la media móvil de la energía instantánea en un intervalo de M muestras y después de lo cual se toma la raíz cuadrada del valor absoluto.

$$TE[n] = \left| \frac{1}{M} \sum_{m=-M/2}^{+M/2} \Phi[x[m+n]] \right|^{\frac{1}{2}} \quad (38)$$

Donde M es el número de muestras de la ventana móvil aplicada y x[n] es la señal EHG. Como se comentó anteriormente, en un primer estudio se ensayan distintas longitudes de ventana (15, 30, 45 y 60 segundos).

- Primer momento no normalizado (UNFM): es otro método para estimar la señal IUP, que calcula la energía de la señal EHG del espectrograma [93] ponderada por su frecuencia. La representación de tiempo-frecuencia de la señal EHG ($\rho[n, f]$) se calcula con una ventana de Hamming $\omega[m]$.

$$\rho[n, f] = \left| \sum_{m=-\infty}^{+\infty} x[m] \omega[m-n] e^{-j2\pi f m} \right|^2 \quad (39)$$

Tras ello, el primer momento estadístico no normalizado UNFM [n] se calcula escalando $\rho[n, f]$ por su frecuencia media f en una banda de frecuencia seleccionada (0.2-1Hz o 0.34-1Hz, dependiendo del ancho de banda del análisis deseado)

$$UNFM[n] = \sum_{f_{min}}^{f_{max}} f \cdot \rho[n, f] \quad (40)$$

- Valor RMS: consiste en el cálculo de la raíz del valor cuadrático medio (RMS) sobre una ventana móvil de la señal EHG de la siguiente manera:

$$RMS[n] = \left[\frac{\sum_{m=-M/2}^{+M/2} x[m+n]^2 \cdot w[m]}{\sum_{m=-M/2}^{+M/2} \omega[m]} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (41)$$

donde w [m] es una ventana Hamming y M es la longitud correspondiente de la ventana.

Como la actividad mecánica es una consecuencia de la actividad mioeléctrica [16], la señal IUP se desfasa con respecto a la señal EHG. Además, ambas señales pueden verse desfasadas debido al uso de diferentes equipos para obtener los registros de IUP y EHG. Este retardo se ajusta utilizando la función de correlación cruzada (CCF). Concretamente se toma el valor máximo de la CCF proporciona para estimar el tiempo de retardo que debe ajustarse para sincronizar ambos registros.

$$CCF[i] = \frac{R_{xy}[i] - \bar{x}[n] \cdot \bar{y}[n]}{\sqrt{(R_{xx}[0] - \bar{x}[n]^2)(R_{yy}[0] - \bar{y}[n]^2)}} \quad \forall i \in [-N, N] \quad (42)$$

Donde $x[n]$ corresponde a la secuencia correspondiente al parámetro de estimación (TE[n], UNFM[n] o RMS [n]); $y[n]$ a la señal IUP; R_{xy} a la correlación entre el parámetro de estimación con la señal IUP; R_{xx} a la autocorrelación del parámetro de estimación; y R_{yy} a la auto-correlación de la señal IUP.

Con estos 3 parámetros de estimación se realiza un primer análisis para elegir los tamaños de ventana, desplazamiento, ancho de banda y el mejor parámetro para estimación de la IUP. Para ello, se realizan modelos de regresión lineal cuyo criterio de optimización fue el de reducir el error cuadrático medio de la estimación de la señal de presión.

Por otra parte, posterior a la elección del parámetro más destacado (TE cómo se verá en la siguiente sección), la longitud de ventana, y el ancho de banda óptimo, además de la estimación de la propia señal de IUP (señal de presión), se obtiene la estimación de la señal IUP optimizando variables de interés clínico, como la amplitud máxima de cada contracción (mmHg) y el tono. Para ello primero se identificaron cada una de las contracciones que debían cumplir : un aumento significativo en la amplitud (> 20 mmHg) en el registro de IUP y con una duración mínima de 30 s. Una vez identificadas las contracciones tanto en el registro IUP como en la señal TE[n], se obtuvieron las series de amplitud máxima $A_{IUP}[i]$ y $A_{TE}[i]$ compuestas de los valores máximos del registro IUP y TE, respectivamente, durante cada contracción (i). Las series basales ($Basal_{IUP}$ y $Basal_{TE}$) contienen los valores de tono basal calculados como el percentil 5 en los 5 minutos previos al instante de máxima amplitud de cada contracción. De esta manera, se tiene el mismo número de observaciones en las series de amplitud máxima y de basal para cada registro. Como resultado de este proceso, hay un total de 3 pares de series (IUP-TE, A_{IUP} -

A_{TE} , $Basal_{IUP}-Basal_{TE}$) disponibles para el diseño de los diferentes modelos de estimación, consultar la Figura 47.

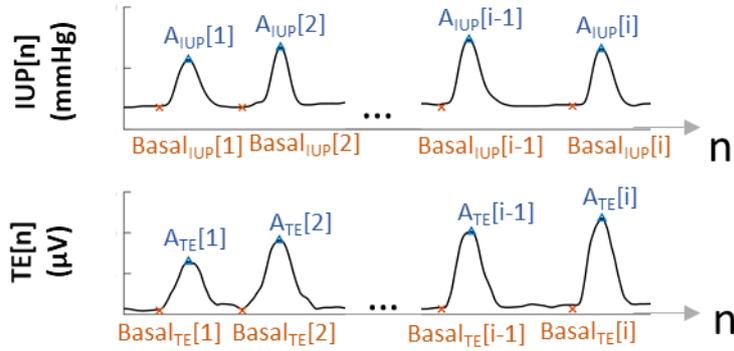


Figura 47. Ejemplo representativo de pares de series utilizadas para los modelos de regresión lineal: $IUP(n) - TE(n)$ para estimación de muestra a muestra (señal continua), $A_{IUP}(n) - A_{TE}(n)$ estimación de máxima presión y $Basal_{IUP}(n) - Basal_{TE}(n)$ para estimación de tono basal. A_{IUP} y A_{TE} corresponden a los valores máximos de las contracciones en IUP y TE, respectivamente. $Basal_{IUP}$ y $Basal_{TE}$ corresponden al percentil 5 en los 5 minutos anteriores a la amplitud máxima de la contracción [159].

5.2.3 Modelos de regresión lineal.

Se realizaron estimaciones individuales, globales y adaptativas utilizando regresión lineal para cada par de series. Se optó por este tipo de regresión debido a su simplicidad y haber sido usada previamente para la estimación de IUP en base a EHG[94]. Además, se realizaron pruebas con modelos de órdenes superiores (2, 3 y 4) cuyos resultados (no incluidos en este documento) no proporcionaron mejoras estadísticamente significativas.

Una regresión lineal se puede denotar como sigue

$$\hat{Y} = bX + c \quad (43)$$

donde \hat{Y} es la señal IUP estimada y X la secuencia del parámetro EHG calculada.

Los coeficientes de cada modelo de regresión lineal se calculan usando el método de mínimos cuadrados. Este método da lugar a las siguientes expresiones para obtener los coeficientes:

$$b = \frac{S_{XY}}{S_X^2} \quad (44)$$

$$c = \bar{y} - b\bar{x} \quad (45)$$

donde S_{XY} es la covarianza entre X e Y, S_X^2 es la varianza de X, \bar{y} es el valor medio de Y y \bar{x} es el valor medio de X

Para la elección del parámetro óptimo, la longitud de ventana y ancho de banda óptimos se construyeron 2 modelos para cada uno de los parámetros: modelo global mediante la concatenación previa de los registros de IUP y de los parámetros EHG de todas las mujeres; y un modelo individual propio de cada mujer. Para el caso del modelo global, una vez que se obtuvieron los coeficientes del modelo, se aplicaron dichos coeficientes a las señales de cada uno de los pacientes para obtener su estimación de la IUP a partir del modelo global. Tanto a la estimación del modelo individual como del modelo global, se les calculó el error cuadrático medio y se compararon estos resultados para la elección del parámetro, la longitud de la ventana y el ancho de banda óptimo.

Una vez elegido el parámetro, longitud de ventana y ancho de banda óptimo, se utilizaron tres criterios de optimización diferentes en la regresión lineal: estimación de la presión muestra a muestra (señal de presión), máxima presión y tono. Además, se construyeron tres modelos diferentes para cada criterio de optimización: modelos individuales, globales y adaptativos. Así, se conformaron un total de 9 modelos (Tabla 19).

Tabla 19. Modelos desarrollados para cada criterio de optimización y tipo de modelo.

Criterio de optimización	Tipo de modelo		
	Individual	Global	Adaptativo
Señal de presión	SP_I	SP_G	SP_A
Máxima presión	MP_I	MP_G	MP_A
Tono de presión	TP_I	TP_G	TP_A

Los modelos individuales se construyeron utilizando los pares de series de cada mujer (k, para k = 1 a 22) para obtener los coeficientes individuales b_k y c_k que luego se aplican a la serie TE_k para obtener la IUP_k estimada para cada paciente. Los modelos globales se obtuvieron mediante la concatenación de cada par de series de todos los pacientes, excepto uno (k, para k = 1 a 22), para fines de validación (*leave one out*). Los coeficientes globales b_k y c_k de la regresión lineal se calcularon y se aplicaron a la serie TE_k del paciente que queda fuera del modelo para obtener su IUP_k estimada. Finalmente, se aplica

un algoritmo adaptativo (ver Figura 48) a la IUP estimada del modelo global para ajustar los coeficientes de estimación para la mujer que se está monitoreando y tratar la variabilidad entre pacientes.

El algoritmo consiste en aplicar una serie de reglas basadas en el conocimiento clínico de la señal IUP. En la fase activa del trabajo de parto, las contracciones pueden alcanzar presiones máximas de entre 50-80 mmHg [113] o incluso mayores cuando se usa oxitocina o prostaglandinas para inducir el trabajo de parto, y el tono basal puede tener valores de 16 ± 7 mmHg [160]. Por lo tanto, establecemos umbrales de amplitud máxima y de tono ($Contr_{min}$, $Contr_{max}$; $Tonus_{max}$, $Tonus_{min}$) para que la amplitud máxima de contracción y el tono de la estimación global de IUP se encuentren en rangos fisiológicos. El siguiente algoritmo iterativo, con pequeñas variaciones en función del criterio de optimización empleado que se detallan posteriormente, se aplica a ventanas de 10 minutos de la estimación de IUP. Primero se verifica la regla de tono. El percentil 5 (P5) de la estimación de IUP debe estar entre $Tonus_{min}$ y $Tonus_{max}$; de lo contrario, el coeficiente c se actualiza para establecer el P5 en el rango de tono esperado $((Tonus_{min} + Tonus_{max})/2)$. Luego se verifica la regla de amplitud máxima, es decir, el percentil 95 (P95) debe estar entre $Contr_{min}$ y $Contr_{max}$; de lo contrario, el coeficiente b se actualiza para establecer P95 en el rango de pico de contracción media $((Contr_{min} + Contr_{max})/2)$. Luego, se vuelve a verificar que P5 esté dentro del rango de tono, el ciclo finaliza si se cumple ambas condiciones, de lo contrario se vuelve a ajustar los coeficientes. Los valores iniciales de b y c son los obtenidos del modelo global. Las reglas se verificaron cada 10 minutos y b y c se actualizaron en caso de ser necesario y luego estos se usaron en la ventana de 10 minutos actual y en la posterior (para ingresar nuevamente al algoritmo adaptativo).

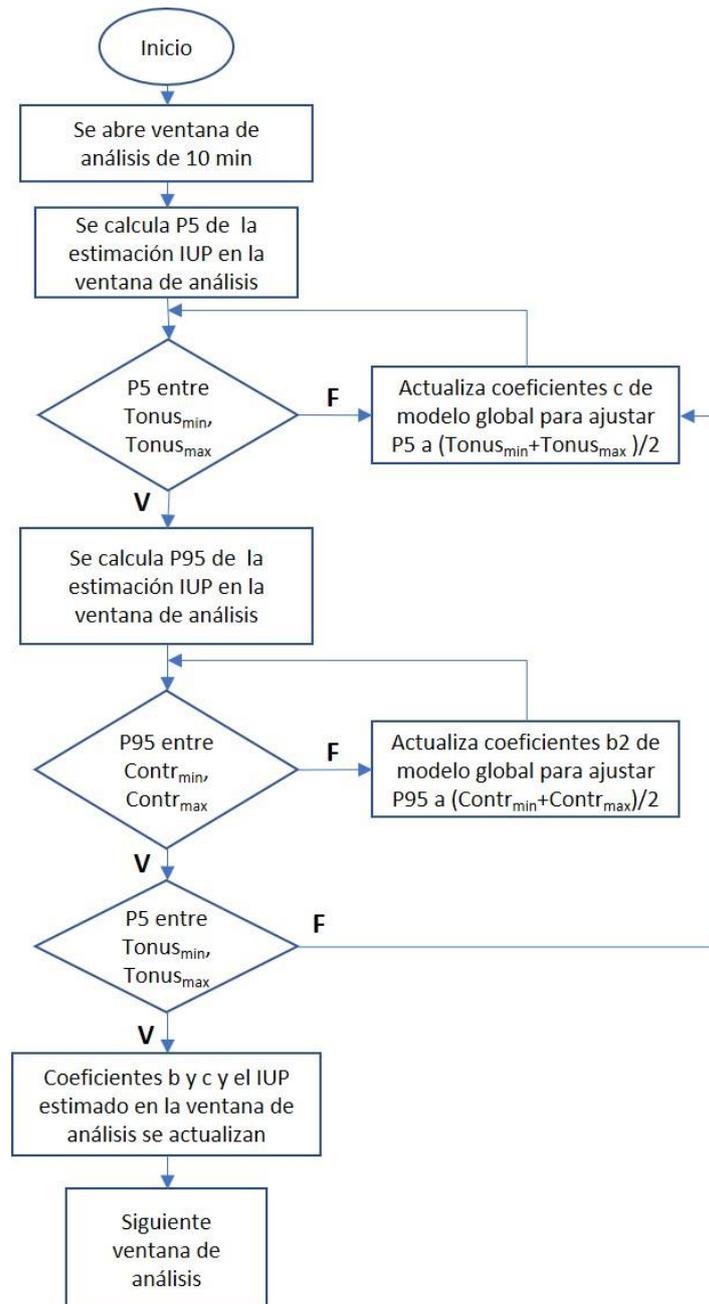


Figura 48. Diagrama del algoritmo adaptativo propuesto para la estimación del IUP

Para determinar la combinación de umbrales que dieron lugar al error mínimo de la estimación del IUP (combinación óptima), el algoritmo adaptativo se aplicó con diferentes combinaciones de los parámetros $Contr_{min}$ y $Contr_{max}$ (*grid search*): un barrido de valores de $Contr_{min}$ que van desde 40 mmHg hasta 60 mmHg y $Contr_{max}$ de 80 mmHg a 90 mmHg con un incremento del barrido de 5 mmHg en ambos casos. En la búsqueda, o *grid search*, para la selección óptima de umbrales del modelo adaptativo, se evaluó el error obtenido en la estimación de la serie concatenada de las 21 mujeres (conjunto de datos de entrenamiento) para cada modelo global. Se seleccionaron los valores umbrales

con el error promedio más bajo en el conjunto de datos de entrenamiento. Estos "umbrales óptimos" se aplicaron a todos los pacientes de validación (*leave one out*) y se obtuvieron los 3 tipos de errores (descritos en el apartado 5.2.4) para la estimación adaptativa. Los umbrales de tono $Tonus_{min}$ y $Tonus_{max}$ se ajustaron a 10-25 mmHg. Se probaron otros valores sin influencia significativa en los resultados.

A continuación, se detalla cómo se desarrollan cada uno de los modelos para los diferentes criterios de optimización.

5.2.3.1 Estimadores con optimización de la señal de presión

Se realizó un modelo de señal de presión individual (SP_I) para cada k-mujer utilizando las series IUP_k y TE_k como Y X en la regresión lineal, respectivamente. De este modo, obtenemos los coeficientes $b_{SP_I}(k)$ y $c_{SP_I}(k)$ de una regresión lineal para cada k-mujer utilizando (41) y (42) y luego se aplican a la TE_k para obtener el \widehat{IUP}_k estimado para cada mujer (modelo individual).

El modelo global de señal de presión (SP_G) se obtiene mediante la concatenación de las señales IUP y TE (Y X de la regresión lineal, respectivamente) de todas las mujeres con una validación cruzada *leave one out* (dejando una afuera para validación). Por lo tanto, para cada mujer 'k' (el que queda para validación) calculamos el coeficiente $b_{SP_G}(k)$ y $c_{SP_G}(k)$ de una regresión lineal de las señales concatenadas del resto de mujeres. Luego $b_{SP_G}(k)$ y $c_{SP_G}(k)$ se aplican a la TE_k de la mujer no involucrada en la construcción del modelo para obtener su \widehat{IUP}_k estimado.

Finalmente, el modelo adaptativo de señal de presión (SP_A) se obtiene aplicando el algoritmo adaptativo, descrito en la Figura 48, a la \widehat{IUP}_k estimada del modelo global (para tratar la variabilidad entre pacientes). El algoritmo consiste en la aplicación de algunas reglas basadas en el conocimiento clínico de la señal IUP como se comentó anteriormente.

Los resultados del *grid search* determinaron como valores óptimos para el modelo adaptativo de la señal de presión: $Contr_{min}=45$ mmHg y $Contr_{max}=80$ mmHg, que fueron los empleados para los resultados mostrados en el siguiente apartado.

5.2.3.2 Estimadores con optimización de la máxima presión

Para el modelo de máxima presión individual (MP_I), se utilizaron las series de A_{IUP_k} y A_{TE_k} de cada k-mujer en la regresión lineal. Luego se obtuvieron los coeficientes $b_{MP_I}(k)$ y $c_{MP_I}(k)$ para cada k-mujer y se aplicaron a la TE_k para obtener la señal de \widehat{IUP}_k estimada del modelo individual y de la cual se pueden obtener las amplitudes máximas de contracción (y el tono de la estimación).

Las series A_{IUP} y A_{TE} concatenadas se utilizaron para generar el modelo global de máxima presión (MP_G) para cada k-mujer con una validación cruzada de tipo *leave one out*. De forma análoga a SP_G, para cada k-mujer (la que queda fuera para validación), los coeficientes $b_{MP_G}(k)$ y $c_{MP_G}(k)$ se calculan sobre las series con las amplitudes máximas concatenadas del resto de mujeres y luego se aplican al registro TE_k para obtener la señal \widehat{IUP}_k estimada del modelo global sobre el que se pueden obtener las amplitudes máximas de contracción.

El modelo adaptativo de máxima presión (MP_A) se realiza usando el algoritmo indicado en la Figura 48 en el cual se establece el tono basal entre 10-25 mmHg, mientras que el P95 quedó fijado al proporcionado por el modelo original MP_G sin verse alterado por el proceso adaptativo (ya que el modelo MP_G ha sido optimizado para obtener mejores estimaciones de amplitud máxima).

5.2.3.3 Estimadores con optimización de la presión del tono basal.

Respecto al modelo individual para el tono basal de presión (modelo TP_I), las series $Basal_{IUP_k}$ y $Basal_{TE_k}$ se utilizaron para componer el modelo para cada k-mujer. Posteriormente, se obtuvieron los coeficientes $b_{TP_I}(k)$ y $c_{TP_I}(k)$ y luego se aplicaron a la TE_k para obtener la señal de \widehat{IUP}_k estimada para cada mujer (modelo individual). El $Basal_{IUP}$ y el $Basal_{TE}$ concatenados se utilizaron para formar un modelo global (TP_G) de la misma manera que los modelos globales anteriores, obteniendo los coeficientes $b_{TP_G}(k)$ y $c_{TP_G}(k)$ para cada k-mujer en la validación *leave one out*. Luego, los coeficientes se aplican a la TE_k de ese paciente y se obtiene el \widehat{IUP}_k estimado del modelo global. Finalmente el modelo adaptativo para el tono (TP_A) se obtuvo aplicando el algoritmo adaptativo a la IUP estimada con el modelo global de tono como se muestra en Figura 48, con $Contr_{min}=55$ mmHg y $Contr_{max}=80$ mmHg. En este modelo, el tono de la IUP estimada se mantuvo inalterado ya que el modelo TP_G está diseñado para estimar muy bien el tono de IUP.

5.2.4 Medidas de error

Las estimaciones realizadas de cada modelo se evaluaron calculando el error cuadrático medio para tres estimaciones de interés contempladas: señal de presión, máxima presión y tono.

$$RMSe = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N}} \quad (46)$$

Para el error en señal de presión (SPe), y e \hat{y} corresponden al registro IUP[n] y a la señal $\widehat{IUP}[n]$ estimada (aplicando los coeficientes de cada modelo sobre la serie TE[n]) respectivamente. Para el error en máxima presión (MPe), y e \hat{y} corresponden a las series que contienen la máxima presión de cada contracción en el registro de IUP y en el \widehat{IUP} estimado, respectivamente. Finalmente, para el error en tono (TPe), y e \hat{y} son las series del tono de 5 minutos antes del pico de cada contracción en los registros de IUP e \widehat{IUP} estimado. Estos 3 errores se calcularon para cada uno de los tres criterios de optimización (señal de presión, máxima presión y tono) y los tres subtipos de estimadores (individual, global y adaptativo) de los modelos.

Para cada criterio de optimización y considerando su error asociado, el modelo individual sería la mejor estimación posible en cada caso, pero requiere una señal IUP simultánea para obtener los coeficientes del modelo, lo que supone que no tienen aplicabilidad clínica. Sin embargo, sus resultados pueden considerarse una referencia para los enfoques globales y adaptativos que no requieren el registro de la IUP de la mujer. Así, para cada tipo de error se utilizó la prueba estadística de Dunnett ($\alpha = 0.05$) de comparación múltiple para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes enfoques de estimación de IUP y el método de referencia (modelo SP_I para SPe, modelo MP_I para MPe y modelo TP_I para TPe).

5.3 Resultados

5.3.1 Evaluación de parámetros óptimos para la estimación de la señal IUP basada en parámetros de EHG

En un primer paso, con una base de datos reducida (N=10), se realiza un análisis para obtener los parámetros óptimos para diseñar los estimadores de la presión intrauterina. En la Figura 49 se muestra los registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y la evolución de los parámetros Teager (TE), primer momento no normalizado del espectrograma (UNFM) y RMS calculados con una ventana de 30 segundos con un ancho de banda de la señal entre 0.2 y 1 Hz. Se puede ver que la morfología de la señal IUP se reproduce más fielmente por los parámetros TE y valor RMS que por el parámetro UNFM.

De igual forma, la Figura 50 muestra las estimaciones de IUP del modelo individual y del modelo global para los tres parámetros valorados utilizando el ancho de banda entre 0.2 y 1 Hz y una longitud de ventana de 30 s. Se puede ver que los tres métodos reproducen todas las contracciones registradas en el IUP, aunque se puede observar una mayor variabilidad en la intensidad de las contracciones para el método UNFM. Además, las estimaciones de IUP basadas en Teager y RMS no difieren sustancialmente entre el modelo individual y global, mientras que las diferencias son mayores para la estimación basada en UNFM.

La Tabla 20 muestra la media y la desviación estándar de los valores de RMSe para cada parámetro de EHG usado en la estimación, para cada longitud de ventana y para cada ancho de banda de análisis para el modelo individual. Se obtienen valores ligeramente inferiores de RMSe en el ancho de banda [0.2-1Hz] para todos los parámetros de EHG propuestos y longitudes de ventana. También se puede observar que cuanto mayor es el tamaño de la ventana, mayor es el error para las estimaciones con RMS y Teager; mientras que para UNFM la ventana de 45s proporcionó el menor error. Sin embargo, en ningún parámetro se encontró diferencias estadísticamente significativas (mediante análisis ANOVA, $p > 0.05$) al utilizar las diferentes ventanas y anchos de banda. Comparando los menores errores con cada parámetro de EHG, las estimaciones basadas en Teager y RMS proporcionaron valores muy similares (8.78 ± 2.14 mmHg y 8.79 ± 2.05 mmHg, respectivamente) y aproximadamente 1 mmHg mejor que UNFM (9.77 ± 2.48 mmHg).

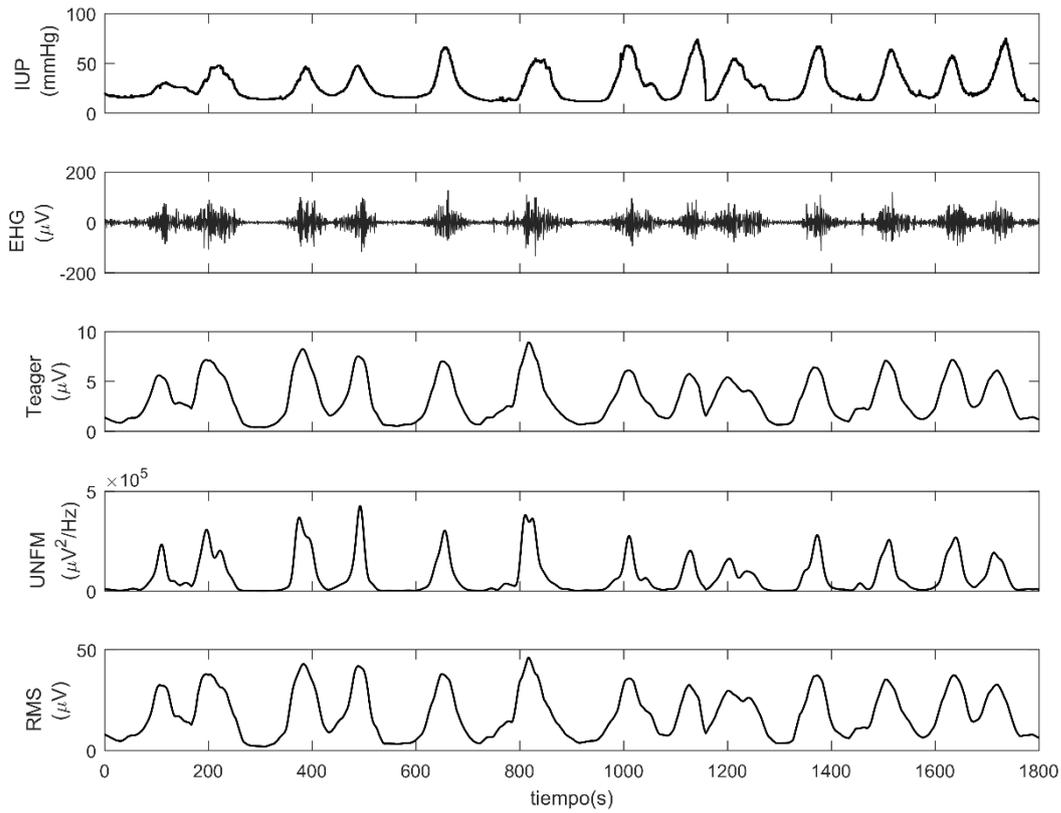


Figura 49. Ejemplo de 30 min de los registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y parámetro derivados del EHG (Teager, UNFM y RMS) utilizando el ancho de banda entre 0.2 y 1 Hz y una longitud de ventana de 30 s.

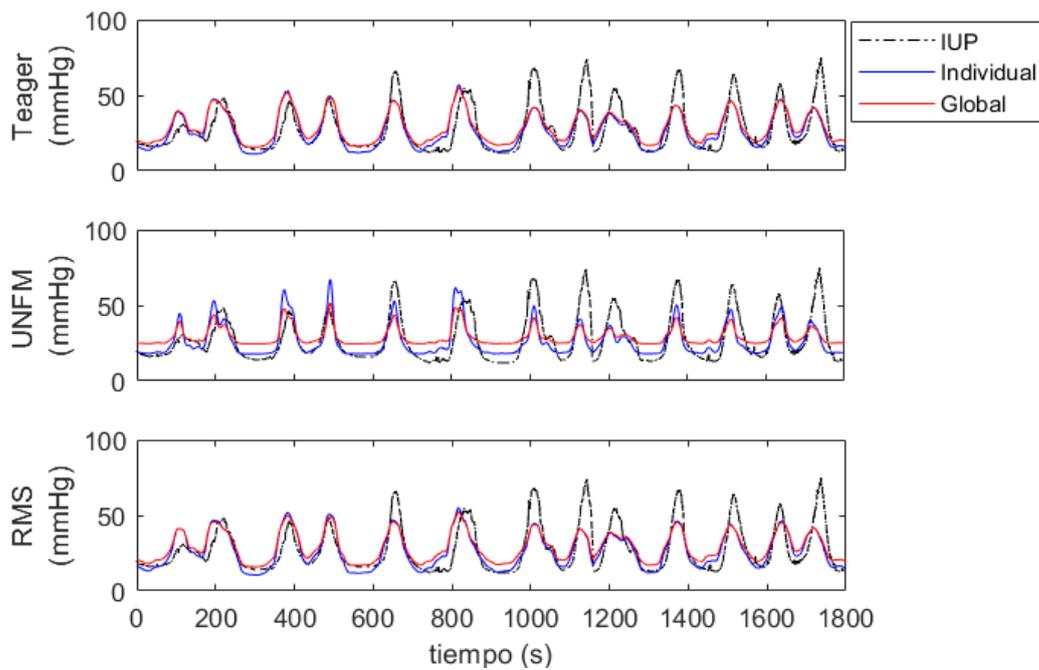


Figura 50. Ejemplo de comparativa entre IUP medida y estimada con modelo individual y global a partir de los 3 parámetros calculados de EHG (Teager, primer momento no normalizado (UNFM) y RMS) utilizando el ancho de banda entre 0.2 y 1 Hz y una longitud de ventana de 30 s

Tabla 20. Valores de RMSe de la estimación de IUP con el modelo individual para cada parámetro de EHG longitud de ventana y ancho de banda de análisis (BW) empleado.

Longitud de ventana (s)	BW (Hz)	IUP _{Teager} (mmHg)	IUP _{UNFM} (mmHg)	IUP _{RMS} (mmHg)
15	0.2-1	8.78 ± 2.14	10.98 ± 2.24	8.79 ± 2.05
	0.34-1	8.94 ± 2.34	11.39 ± 2.41	9.04 ± 2.32
30	0.2-1	8.94 ± 2.56	10.21 ± 2.39	8.99 ± 2.53
	0.34-1	8.94 ± 2.54	10.58 ± 2.43	9.06 ± 2.58
45	0.2-1	9.87 ± 2.74	9.77 ± 2.48	9.92 ± 2.74
	0.34-1	9.89 ± 2.73	10.15 ± 2.48	10.02 ± 2.77
60	0.2-1	12.01 ± 3.86	10.86 ± 3.54	12.06 ± 3.83
	0.34-1	12.22 ± 3.76	11.40 ± 3.33	12.33 ± 3.72

La Tabla 21 muestra los valores RMSe de media y desviación estándar para el modelo global. De nuevo en ningún parámetro se encontró diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p > 0.05$) al utilizar las diferentes ventanas y anchos de banda. Se obtuvieron valores de error ligeramente más altos para todas las estimaciones en los modelos globales que los de los modelos individuales. A diferencia del modelo individual, en la mayoría de los casos se obtuvieron menores errores en el ancho de banda [0.34-1Hz]. En cuanto a la longitud de la ventana, como en el modelo individual, para los parámetros RMS y Teager cuanto más largo sea el tamaño de la ventana, mayor será el error en la mayoría de los casos (sin diferencias significativas entre 15 y 30 s). Para UNFM, nuevamente el tamaño óptimo de la ventana es de 45 s y los valores RMSe son más altos que los obtenidos con RMS y Teager.

Tabla 21. Valores de RMSe de la estimación de IUP con el modelo global para cada parámetro de EHG longitud de ventana y ancho de banda (BW) de análisis empleado.

Longitud de ventana (s)	BW (Hz)	IUP _{Teager} (mmHg)	IUP _{UNFM} (mmHg)	IUP _{RMS} (mmHg)
15	0.2-1	9.57 ± 2.29	12.02 ± 2.38	9.93 ± 2.34
	0.34-1	9.58 ± 2.39	12.09 ± 2.38	9.74 ± 2.42
30	0.2-1	9.65 ± 2.64	11.41 ± 2.48	10.13 ± 2.76
	0.34-1	9.52 ± 2.57	11.36 ± 2.36	9.71 ± 2.67
45	0.2-1	10.45 ± 2.76	11.06 ± 2.54	10.93 ± 2.92
	0.34-1	10.34 ± 2.73	10.94 ± 2.40	10.55 ± 2.81
60	0.2-1	12.56 ± 3.85	12.18 ± 3.43	12.93 ± 3.95

En resumen, tanto en el modelo individual como en el modelo global el parámetro Teager presentó el error más bajo. En dicho parámetro, el ancho de banda óptimo fue 0.2-1 Hz para el modelo individual y 0.34-1 Hz para el modelo global. Sin embargo se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) seguido de un análisis de comparación múltiple con el método Tukey-Kramer para determinar si existían diferencias significativas entre los diferentes casos ($\alpha = 0.05$), pero no se presentaron diferencias significativas entre los anchos de bandas utilizados en cada modelo (8.78 ± 2.14 mmHg vs 8.94 ± 2.3 mmHg en el modelo individual y 9.65 ± 2.64 mmHg vs 9.52 ± 2.57 mmHg en el modelo global). Asimismo, la longitud de ventana óptima fue 15 s en el modelo individual y 30 s en el modelo global, aunque, no se encontró diferencias estadísticamente significativas del hecho de usar 15 o 30 segundos (8.78 ± 2.14 mmHg vs 8.94 ± 2.56 mmHg en el modelo individual y 9.58 ± 2.39 mmHg vs 9.52 ± 2.57 mmHg en el modelo global). Por ello para el siguiente análisis, se utilizó el parámetro Teager como estimador de la señal IUP y se escogió el ancho de banda más amplio (0.2-1Hz) puesto que no había diferencia significativas entre ambos y para no perder información del EHG. En cuanto al tamaño de ventana, se eligió la de 30s en lugar de la 15s para ser consistentes con el trabajo de Rooijaker et al, [94] y además que no se observó un diferencias estadísticamente significativas entre ambas longitudes.

5.3.2 Estimadores de la señal de presión intrauterina, máxima presión de contracción y tono para la monitorización no invasiva del parto.

La Figura 51 muestra las estimaciones de IUP de una mujer obtenidas con los 3 criterios de optimización empleados: señal de presión (A), máxima presión (B) y tono (C); y los

tres enfoques: individual, global y adaptativo. Se puede observar que todos los métodos reproducen bien el inicio y el final de las contracciones registradas en el IUP. Para las estimaciones de señal de presión (A), el modelo individual se ajusta mejor al registro IUP. Sin embargo, a diferencia del global y adaptativo, el modelo individual no tiene capacidad de generalización. El modelo adaptativo se desempeña mejor que el modelo global, lo que proporciona una estimación más cercana a la IUP, especialmente en los períodos basales. Para las estimaciones de máxima presión (B), los modelos individuales y globales se aproximan bien a las amplitudes de picos de contracción de la IUP, pero claramente fallan en los períodos no contráctiles. El algoritmo adaptativo supera esta limitación al proporcionar una buena estimación de la IUP en casi todo el registro. Por último, para las estimaciones de tono (C), se puede observar el mismo efecto. Los modelos individuales y globales estiman bien el tono del registro de la IUP, pero las amplitudes en períodos contráctiles difieren mucho de la IUP real. El modelo adaptativo mejora el ajuste y se puede observar una desviación general menor en la estimación de IUP.

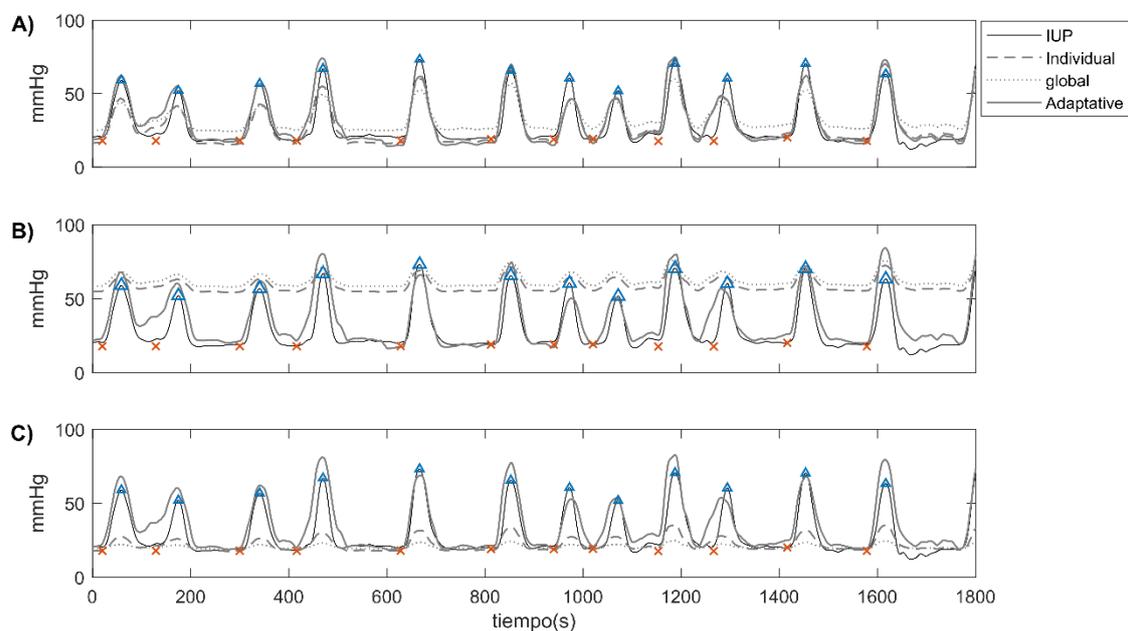


Figura 51. Estimaciones de la señal IUP a partir de los diferentes modelos desarrollados: A) modelos señal de presión, B) modelos de máxima presión y C) modelos de tono. Los triángulos azules indican los picos máximos de contracción y las x rojas indica el tono de los 5 minutos anteriores a los picos máximos de contracción en el registro de IUP. [159]

La Tabla 22 muestra los coeficientes de variación (CV) de los coeficientes de regresión lineal b y c de los modelos individuales y globales. En el primer caso, los coeficientes de variación de la pendiente (b) son altos, van del 88% al 146% y los de intercepción (c) varían del 38% al 81%. Se obtienen coeficientes de variación más bajos para los modelos globales.

Tabla 22. Coeficientes de variación de los coeficientes de regresión b y c obtenidos para modelos individuales y globales.

	SP_I	SP_G	MP_I	MP_G	TP_I	TP_G
CV(b)	88%	12%	114%	8%	146%	53%
CV(c)	81%	4%	38%	2%	53%	1%

5.3.2.1 Resultados de los errores de señal de presión de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina

La Tabla 23 muestra la media y la desviación estándar del error de señal de presión (SPe) calculados para los diferentes modelos. Los valores medios también se muestran en forma de gráficos de barras en la Figura 52 para facilitar la comparación. La diferencia estadísticamente significativa con el método de referencia (indicado con una flecha) se indica con un asterisco en la Figura 52.

Tabla 23. Media y desviación estándar de los errores de la señal de presión para los diferentes modelos de estimación de la IUP (N=22 mujeres).

Criterio de optimización	Tipo de modelo	SPe (mmHg)
Señal de presión (SP)	SP_I	9.62±2.22
	SP_G	14.61±5.60
	SP_A	11.88±2.67
Máxima presión (MP)	MP_I	30.19±12.92
	MP_G	32.46±5.69
	MP_A	12.85±3.38
Tono de presión (TP)	TP_I	17.40±4.50
	TP_G	21.52±5.02
	TP_A	12.14±2.43

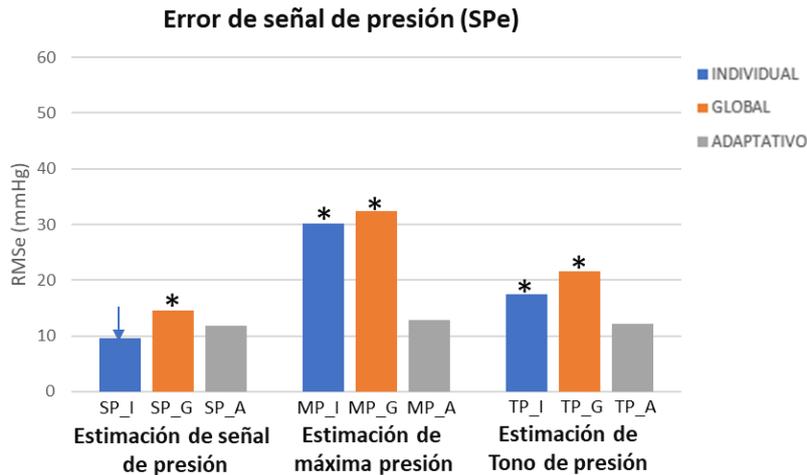


Figura 52. Valores medios de los errores de señal de presión para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.

Los errores en señal de presión (SPe) son claramente más bajos para las estimaciones con ese criterio de optimización. La media del error SPe para el modelo SP_I fue de 9,62 mmHg, el cual fue significativamente más bajo que el del modelo global (14,61 mmHg), pero no se obtuvo diferencia significativa de dicho método de referencia con ningún modelo adaptativo. Por otro lado, el modelo individual y global con los otros criterios de optimización estiman pobremente la señal continua, como se puede observar en la Figura 51. En la estimación realizada con el criterio de optimización de máxima presión, los valores de SPe fueron mayores que 30 mmHg para los modelos individual y global, mostrando diferencia estadísticamente significativa con respecto al modelo SP_I; pero el modelo adaptativo redujo significativamente el error a 12.85 ± 3.38 mmHg. De manera similar, el modelo adaptativo de tono produjo un SPe que no fue significativamente diferente del modelo SP_I (12.14 mmHg frente a 9.62 mmHg).

5.3.2.2 Resultado de los errores en máxima presión de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina

La Tabla 24 muestra la media y la desviación estándar del error en máxima presión (MPe) calculados para los diferentes modelos y los valores medios también se muestran en forma de gráficos de barras en la Figura 52.

Tabla 24. Media y desviación estándar de los errores en máxima presión para los diferentes modelos de estimación de la IUP (N=22 mujeres).

Criterio de optimización	Tipo de modelo	MPe (mmHg)
Señal de presión (SP)	SP_I	16.78±4.75
	SP_G	29.17±13.09
	SP_A	20.64±8.26
Máxima presión (MP)	MP_I	9.21±3.18
	MP_G	15.13±5.24
	MP_A	16.02±4.79
Tono de presión (TP)	TP_I	38.34±13.53
	TP_G	48.43±12.78
	TP_A	18.02±6.66

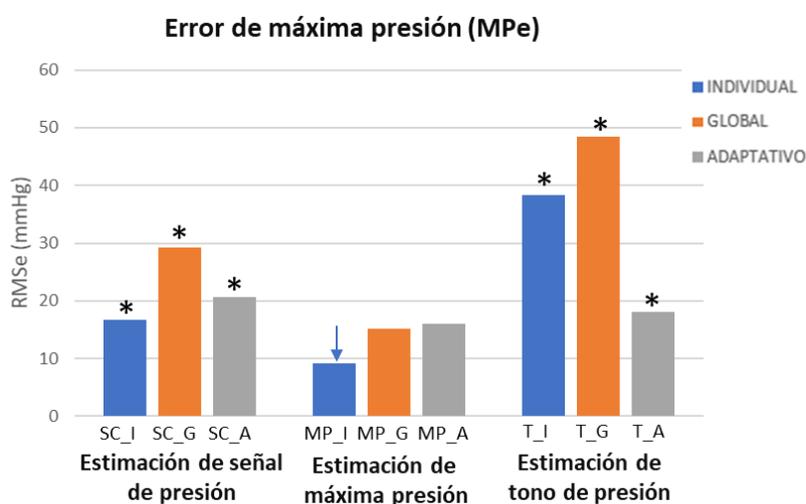


Figura 53. Valores medios de los errores en máxima presión para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.

Respecto al error en máxima presión, es notable que MPe casi duplica al SPe en las estimaciones de señal de presión, lo que demuestra que este criterio de optimización no es tan bueno si se pretende conocer la máxima presión de la contracción (Tabla 24 y Figura 53). El modelo SP_G se obtuvo un error medio de aproximadamente 30 mmHg, mientras que, en los modelos diseñados para estimaciones de máxima presión se puede

observar mejores resultados, reduciendo este error a aproximadamente 15 mmHg para los modelos global (MP_G) y adaptativo (MP_A). Los modelos individuales y globales derivados de los criterios de optimización del tono claramente no son válidos para estimar los picos de presión (MPe fueron mayores que 38 mmHg) y el modelo adaptativo mejoró significativamente este error (18.02 ± 6.66 mmHg). Al comparar todos los métodos con respecto al modelo de referencia (MP_I), todos los métodos mostraron valores significativamente más altos, excepto los que utilizan específicamente ese criterio de optimización (MP_G y MP_A).

5.3.2.3 Resultados de los errores en tono de cada uno de los estimadores de la presión intrauterina

Por último, la Tabla 25 muestra la media y la desviación estándar del error en máxima presión (MPe) calculados para los diferentes modelos y los valores medios también se muestran en forma de gráficos de barras en la Figura 54.

Tabla 25. Media y desviación estándar de los errores en tono para los diferentes modelos de estimación de la IUP (N=22 mujeres).

Criterio de optimización	Tipo de modelo	TPe (mmHg)
	SP_I	3.20±1.49
Señal de presión (SP)	SP_G	7.80±5.15
	SP_A	5.08±2.76
	MP_I	36.33±16.29
Máxima presión (MP)	MP_G	39.96±5.39
	MP_A	6.08±3.47
	TP_I	2.26±1.14
Tono de presión (TP)	TP_G	5.18±2.76
	TP_A	5.61±2.90

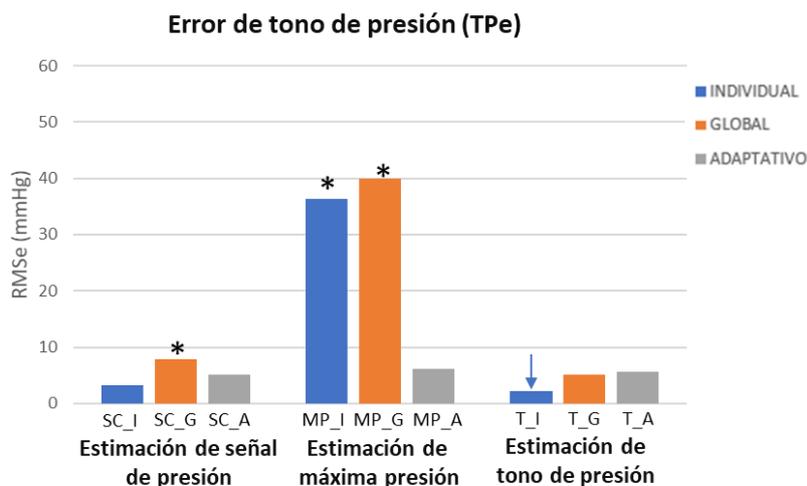


Figura 54. Valores medios de los errores en tono para los diferentes estimadores de IUP desarrollados. Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) con respecto al modelo de referencia (flecha azul) se representan con un asterisco.

Para el error en tono, es notable que los modelos con optimización de señal de presión proporcionan errores muy bajos (3.2 mmHg, 7.80 mmHg y 5.08 mmHg para SP_I, SP_G y SP_A respectivamente), similares a los obtenidos con los optimizados para la estimación del tono (2.26mmHg, 5.18mmHg y 5.61mmHg para TP_I, TP_G y TP_A respectivamente). Los modelos de máxima presión fallaron claramente en la estimación de tono ($TPe > 35\text{mmHg}$), excepto por el enfoque adaptativo (6.08mmHg). Además, no se encontraron diferencias en ningún modelo adaptativo al comparar con el modelo de referencia (TP_I).

5.3.2.4 Resultado de los errores de estimación a partir de la señal TOCO

Se realizó el registro simultáneo de TOCO en un subconjunto ($N = 7$ pacientes) de la base de datos para una comparación adicional con la técnica no invasiva más común utilizada en entornos clínicos. La Figura 55 muestra los registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y el correspondiente parámetro de EHG Teager (TE). Se puede observar que la morfología de la señal IUP se reproduce de forma más fiable mediante la señal TE que por el registro TOCO.

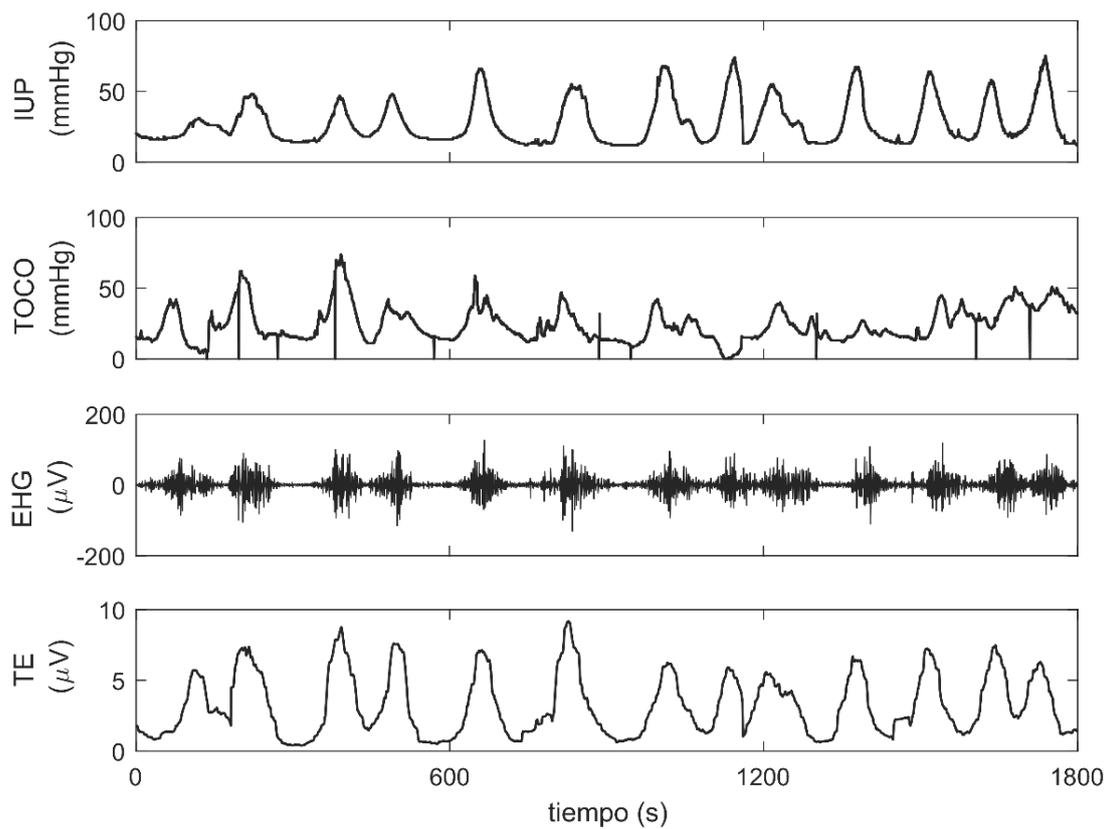


Figura 55. Ejemplo de 30 minutos de registros simultáneos de IUP, TOCO, EHG y el parámetro Teager calculado a partir de la señal de EHG [159]

La Tabla 26 muestra la media y la desviación estándar de los diferentes tipos de error en las estimaciones de IUP para TOCO y los modelos adaptativos basados en EHG para el subconjunto de 7 mujeres. Los resultados para el resto de modelos no se muestran por simplicidad y espacio. Se obtuvieron valores de error más bajos y estadísticamente significativos ($p < 0.05$) para todos los modelos adaptativos en comparación con los de TOCO: alrededor de 10 mmHg más bajo en el SPe, 11 mmHg más bajo en el MPe y 7 mmHg en el TPe. Este rendimiento superior de las estimaciones con modelos adaptativos basados en EHG sobre TOCO también se puede observar en la Figura 56. Se puede ver que la estimación de IUP con SP_A reproduce mejor el registro de IUP que el TOCO, lo que también produce una mejor estimación de la amplitud y el tono basal.

Tabla 26. Media y desviación estándar de los diferentes tipos de error para las estimaciones de IUP con TOCO y modelos adaptivos basados en EHG (N=7 mujeres)* denota significancia estadística ($p < 0.05$) con TOCO.

	Error		
	SPe (mmHg)	MPe (mmHg)	TPe (mmHg)
TOCO	21.93±5.89	26.97±9.16	13.96±4.83
SP_A	10.70±2.43*	15.91±4.88*	5.24±2.91*
MP_A	12.78±3.12*	15.06±4.16*	6.86±4.06*
TP_A	12.20±3.01*	15.26±4.20*	5.81±3.43*

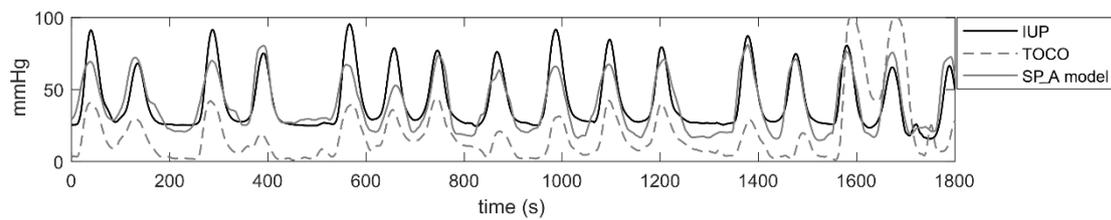


Figura 56. Estimación de IUP con modelo adaptativo de señal de presión a partir de EHG y registro TOCO [159]

5.4 Discusión

La información precisa sobre la dinámica uterina es esencial en la monitorización del parto porque un aumento de la actividad uterina en la primera y segunda etapa del trabajo de parto puede aumentar el riesgo de resultados materno-fetales adversos [74]. La duración, la frecuencia, el tono y la intensidad de la contracción son parámetros de contracción importantes para asegurar el bienestar fetal. Si bien medir la presión intrauterina mediante un catéter de presión es el único método confiable para obtener información precisa sobre la AU, esta técnica invasiva solo se aplica después de que las membranas se hayan roto y no se recomienda para el monitoreo a largo plazo. En la actualidad, el único método no invasivo para monitorizar la dinámica uterina usado en clínica es la tocodinamometría, pero el número de contracciones detectadas es el único parámetro ‘confiable’ que se puede obtener y aun así, es una técnica que experimenta también de pérdida de contracciones [71] especialmente en pacientes obesas [73]. De hecho, en la literatura, se ha reportado una diferencia estadísticamente significativa en la amplitud de las contracciones entre TOCO y IUP en 20 pacientes con gestaciones de 36 a 41 semanas durante el trabajo de parto activo (TOCO: 29mmHg versus IUP: 44.6 mmHg; $p = 0.013$ con coeficiente de correlación $r = 0,26$) [161]. Por ello, en este trabajo se evalúa la capacidad de estimar la presión intrauterina a partir del registro no invasivo de EHG. Primero se optimizó el diseño los diferentes estimadores de la presión intrauterina (tipo de parámetro, tamaño de ventana, ancho de banda) con una base de datos reducida y posteriormente se diseñaron estimadores de la presión intrauterina siguiendo diferentes enfoques de optimización de parámetros clínicos derivados de la señal IUP: señal de presión, máxima presión de contracción y tono.

5.4.1 *Evaluación de parámetros óptimos para la estimación de la señal IUP basada en EHG*

En el presente estudio evaluamos 3 parámetros de EHG (TE, RMS y UNFM) previamente reportados para la estimación de IUP usando diferentes anchos de banda y longitud de ventana, obteniendo el menor error usando el método de energía Teager: 9.52 ± 2.57 mmHg (BW: 0.34-1Hz y longitud de ventana: 30 s) en el modelo global y 8.78 ± 2.14 mmHg (BW: 0.2-1Hz y longitud de ventana: 15 s) en el modelo individual. Este resultado fue considerablemente mejor que el obtenido por Rooijackers et al, con este parámetro (13.9 ± 2.8 mmHg) [94] . Con respecto al primer momento estadístico no normalizado del espectrograma, el mejor resultado (10.94 ± 2.40 mmHg) se logró al usar

una longitud de ventana de 45 s y un ancho de banda de 0.34-1Hz. Este error de estimación también es menor que el obtenido por Rabotti et al, (13.47 ± 6.67 mmHg) [93] y Rooijackers et al., ($19,4 \pm 9,6$ mmHg)[94] con este mismo parámetro. Jezewski et al, [99] propusieron un algoritmo de estimación de IUP basado en RMS, y Rooijackers et al, [94] obtuvieron valores de RMSe de 15.7 ± 3.2 mmHg en base a ese parámetro. En nuestro estudio, la estimación con RMS de los modelos globales e individuales exhibe valores de RMSe inferiores a 10 mmHg para ambos anchos de banda de análisis cuando se utilizan ventanas de 15 y 30 segundos. Aunque las bases de datos son diferentes, todo esto indica que los resultados de esta tesis muestran una mejora sustancial con respecto a la literatura[93,99,109]. Esta mejora podría explicarse debido al diferente ancho de banda considerado y la posición del electrodo que puede dar como resultado una mejor ratio señal ruido. En los citados estudios de otros autores [93,99,109] la señal EHG se filtra entre 0.3-0.8Hz para el cálculo del Teager y del UNFM usando una longitud de ventana de 30s y 70s respectivamente, mientras que para el RMS la señal EHG se filtra en el rango [0.05-5 Hz] con una longitud de ventana de 60 s. Puesto que el 98% de la actividad eléctrica uterina ocurre en frecuencias inferiores a 1 Hz [78] en la presente tesis se consideraron los anchos de banda [0.2-1Hz] y [0.34-1 Hz] que parecen ser más apropiados según los valores exhibidos de RMSe más bajos. En todo caso, al igual que en trabajo de Rooijaker et al, [94], en el presente estudio el parámetro que obtuvo mejores valores de estimación de la IUP fue el Teager. Para el posterior análisis, el ancho de banda que se eligió fue el de 0.2-1 Hz para reducir la posible pérdida de información y la longitud de ventana se eligió de 30s por la similitud de resultados con 15s y al igual que en [94] y así facilitar la comparación.

5.4.2 Estimadores de la señal de presión intrauterina, máxima presión de contracción y tono para la monitorización no invasiva del parto.

Utilizando como base la serie temporal de TE del EHG con un ancho de banda de 0.2-1Hz, en ventanas de 30s desplazadas 0.25s, se diseñaron estimadores de la presión intrauterina siguiendo diferentes enfoques de optimización de parámetros clínicos derivados de la señal IUP: señal de presión, máxima presión de contracción y tono. Además, se construyeron diferentes modelos de estimación de IUP para cada uno de esos criterios de optimización. Los modelos individuales fueron diseñados utilizando el conjunto de datos de cada paciente. Estos modelos individuales, a pesar de no tener aplicabilidad clínica debido a la falta de capacidad de generalización, proporcionan una

referencia del error mínimo que puede lograrse mediante un modelo lineal que utiliza parámetros extraídos del registro EHG de un solo canal. Estos modelos reflejaron las amplias variaciones entre los pacientes observándose una alta variabilidad de los coeficientes. Además, los modelos globales se diseñaron siguiendo una validación cruzada *leave one out* para evaluar la generalización del modelo y se generaron modelos adaptativos a partir de esos modelos globales con reglas de decisión basadas en el conocimiento clínico del rango de valores de la señal IUP.

El modelo global de señal de presión mostró resultados similares a Rooijakers et al,[94] (14.6 mmHg vs 13.9 mmHg). La leve diferencia (0.7 mmHg) en los resultados se puede explicar debido a los siguientes factores: número de sujetos involucrados (en la presente tesis doctoral: N = 22 vs Rooijakers: N = 7) y a la diferente ubicación de los electrodos. Además, en este trabajo, el procesamiento de la señal EHG se ha realizado teniendo en consideración la optimización del ancho de banda y la longitud de la ventana para la estimación del IUP a partir del parámetro Teager [162]. Además, una diferencia importante con el trabajo de Rooijakers et al, 2014 [94] es que en el presente estudio no se elimina el tono basal, el cuál es importante estimar en ciertas afecciones, como las disfunciones uterinas hipertónicas o hipotónicas que puedan dar lugar a una distocia del parto. En el primer caso las contracciones hipertónicas son contracciones uterinas dolorosas que no guardan proporción con su intensidad, no producen dilatación del cérvix y por lo general son contracciones no coordinadas y frecuentes lo que hace que el útero no pueda relajarse del todo entre contracciones que podría identificarse con una estimación precisa de la presión intrauterina. En cambio, la disfunción uterina hipotónica ocurre cuando el proceso de trabajo de parto es anormalmente lento, y por lo general aparece en la fase activa de parto. Estas contracciones se caracterizan por ser ineficientes e incluso pueden llegar a desaparecer, dando lugar a un parto estancado, ocasionando en la mujer, agotamiento y deshidratación.

Por otra parte, la variabilidad entre pacientes es una de las principales limitaciones de un modelo de estimación de IUP global. Las diferencias en la constitución corporal de las pacientes o los factores obstétricos son responsables de estas variaciones que afectan principalmente a la amplitud. Otros factores que también pueden contribuir a esto son: la preparación de la piel, calidad del electrodo y diferentes factores fisiológicos, como la temperatura, los cambios metabólicos e iónicos, que pueden afectar los procesos celulares de los miocitos [163] que afectan la señal de EHG. Skowronski et al, [100] propuso un

método para reducir la variabilidad entre pacientes mediante un filtro Wiener y obtuvo una buena correlación con la señal de IUP. Sin embargo, como se requiere un período de inicialización de 10 minutos en el cual se registra el IUP, este método no es práctico para la monitorización no invasiva en el entorno hospitalario. En el presente trabajo se desarrollaron modelos adaptativos para tratar el problema de variabilidad entre pacientes y para mejorar la exactitud de IUP estimada, ajustando y actualizando los coeficientes de los modelos globales para cada sujeto. Este modelo adaptativo superó al modelo global proporcionando mejores estimaciones de IUP. Los modelos adaptativos se basaron en el conocimiento previo de las características de la señal IUP y se establecieron reglas simples con respecto a los valores de amplitud máxima y el tono de la señal IUP dentro de los rangos fisiológicos de la fase activa del parto. Este tipo de enfoque significa que los modelos adaptativos no solo son generalizables, ya que son del modelo global, sino que también reducen la variabilidad entre pacientes y evitan valores de estimación de IUP poco realistas, p.e valores negativos o superiores a 100 mmHg. No obstante, como los valores de los umbrales utilizados para ajustar los coeficientes del modelo se establecieron para el período activo de parto, es posible que deban ajustarse para su uso en otras condiciones, p.e durante chequeos regulares del embarazo. Por otro lado, las reglas de amplitud y tono se verificaron iterativamente con el cálculo de los percentiles 95 y 5, respectivamente, de la estimación global en una ventana de análisis de diez minutos. Esto proporciona cierta robustez a valores anormalmente altos de TE para posibles artefactos, pero los coeficientes (y los resultados de la estimación de IUP) podrían verse afectados hasta la siguiente ventana de análisis si ocurren durante un período prolongado. También se evaluaron modelos multivariados con información obstétrica adicional (resultados no mostrados), pero no mejoraron el enfoque adaptativo, probablemente debido a la pequeña base de datos.

Los métodos para la estimación de IUP de estudios previos [93,94,162] se centraron en minimizar el error RMSe de las estimaciones muestra-a-muestra de la señal IUP (optimización de señal de presión) y no evaluaron el error en la estimación de parámetros clínicamente útiles, como la presión contráctil máxima y el tono basal. Estos son indicadores relevantes del progreso del parto y del bienestar materno-fetal y de afecciones como la taquisistolía, la hiperestimulación o la hipertensión. En general, los modelos individuales, globales y adaptativos con ese criterio de optimización proporcionan buenas estimaciones de la señal y el tono de IUP, pero no de la amplitud de contracción máxima.

Por otro lado, los modelos globales descritos aquí, que optimizan específicamente las estimaciones de máxima presión y tono, proporcionaron resultados satisfactorios para estos parámetros clínicamente relevantes, pero no estiman correctamente la señal continua de IUP. Para mejorar el error en esta estimación continua de la señal, se desarrolló una versión adaptativa de estos estimadores de máxima presión y tono.

Los modelos adaptativos propuestos superaron a los modelos globales (de coeficientes constantes) y dieron lugar a un mejor balance entre los distintos errores valorados en la estimación de IUP. Además, la comparación directa de estos estimadores basados en EHG con los registros de TOCO, mostró que lo superan claramente. Los modelos adaptativos propuestos son por tanto adecuados para su uso en entornos clínicos para la estimación no invasiva de la señal continua de IUP, la máxima presión de contracción y el tono.

A pesar de las claras ventajas del enfoque propuesto para las estimaciones de las características de la señal IUP propuestas, no están exentas de limitaciones. Primero, los modelos globales usan modelos de regresión lineal para reproducir un proceso fisiológico no lineal. A este respecto, podrían explorarse otras técnicas de regresión no lineal, como las redes neuronales, para mejorar la presión intrauterina estimada. En segundo lugar, el retraso entre la actividad mecánica y eléctrica depende de muchos aspectos, especialmente del patrón de propagación de EHG, que puede variar incluso entre contracciones [76]. Por simplicidad, se calculó la función de correlación cruzada (CCF) entre todos los segmentos del registro TE y la IUP antes de obtener los coeficientes del modelo de la regresión lineal para ajustar este retraso. Un ajuste más preciso de este retraso en cada contracción puede proporcionar una estimación ligeramente mejor que las reportadas en esta tesis, aunque esto complicaría el método y requeriría contracciones segmentadas individualmente y, por lo tanto, sería clínicamente limitado. En una aplicación en 'tiempo real', la estimación de IUP basada en EHG siempre estaría adelantada en el tiempo a la IUP real (ya que la actividad mioeléctrica precede a la actividad mecánica resultante). Sin embargo, este pequeño lapso de tiempo no afectaría significativamente la monitorización clínica y su interpretación. En tercer lugar, la estimación se basó en una sola característica de EHG (energía de Teager), que evalúa principalmente la intensidad de la actividad mioeléctrica en curso, mientras que los modelos multivariantes podrían enriquecer la estimación. En cuarto lugar, se utilizó información local detectada por dos electrodos para las estimaciones de IUP, mientras que la presión intrauterina es una consecuencia de los eventos globales en todo el útero.

Por lo tanto, una estimación multicanal también podrían hacerse antes de aplicar el algoritmo adaptativo. Sin embargo, las señales de baja calidad de algunos electrodos podrían dar estimaciones aún peores de la presión intrauterina, como en el caso del modelo multicanal propuesto en Rooijackers et al, [94], donde el canal horizontal (L1) arrojó un valor RMSe de 13.9 mmHg, mientras que el canal vertical (L2) dio un valor más alto (20.4 mmHg). Finalmente, debido a la imposibilidad de disponer de registros de IUP en situaciones de no parto, los estimadores desarrollados solo se validaron para el período activo de parto.

5.5 Conclusiones

En el presente capítulo, se estudiaron varios modelos de regresión lineal para realizar estimaciones de IUP a partir de la señal EHG. En primer lugar, se evaluaron 3 parámetros de EHG (TE, RMS y UNFM) para la estimación de IUP usando diferentes anchos de banda y longitud de ventana. Los resultados de este trabajo señalan que el mejor método de estimación, a partir de un modelo global (generalizable), se logró para Teager, con pequeñas diferencias respecto a RMS. Los dos anchos de banda ensayados (0.34-1Hz y 0.2-1Hz) apenas afectaron al error de estimación. En cuanto a la longitud de ventana en el cómputo de Teager, los mejores resultados se obtuvieron para ventanas de 15s y 30s.

Posteriormente se desarrollaron estimadores de la presión intrauterina siguiendo diferentes enfoques de optimización de parámetros clínicos derivados de la señal IUP: señal de presión, máxima presión de contracción y tono. La variabilidad entre pacientes se controló mediante un algoritmo adaptativo para ajustar los coeficientes de estimación y mejorar la exactitud. Los resultados obtenidos muestran que la estimación basada en una optimización muestra a muestra de la señal de presión por un modelo global estima con exactitud la señal y el tono de IUP, pero proporciona una estimación pobre de la máxima presión de las contracciones, parámetro de relevancia en la práctica clínica. El modelo de estimación propuesto para la máxima presión puede mitigar esta limitación. Los modelos adaptativos propuestos superan los modelos globales de coeficientes constantes, proporcionando un mejor balance para estimar la señal continua de IUP, el tono y la máxima presión. También mejoran significativamente la estimación del IUP en comparación con los registros tradicionales de TOCO. Los modelos de estimación de IUP basados en EHG propuestos permiten una monitorización no invasiva de la actividad uterina más precisa y, por lo tanto, una mejor evaluación del progreso del parto y del bienestar materno y fetal.

Capítulo 6: *Conclusiones y líneas futuras*

La presente tesis doctoral implica un gran avance en la aplicación del registro EHG tanto para el estudio no invasivo de la actividad uterina para la predicción del éxito de la inducción del parto como para la monitorización de la dinámica uterina. A continuación, se presentan las conclusiones más relevantes encontradas para cada objetivo específico establecido y posibles líneas futuras de trabajo.

6.1 Caracterización de la respuesta electrofisiológica uterina a los fármacos de inducción del parto a partir de registros EHG (Capítulo 3).

El objetivo de este estudio fue caracterizar y comparar la actividad mioeléctrica uterina durante las primeras 4 h en respuesta a los fármacos de inducción del parto, misoprostol (G1) y dinoprostona (G2), analizando las diferencias entre las mujeres que alcanzaron la fase activa de trabajo de parto y aquellas que no lo hicieron (inducciones exitosas y fallidas) calculando para ello un conjunto de parámetros temporales, espectrales y de complejidad a partir de la señal EHG asociada a las contracciones uterinas (EHG-burst).

En las inducciones exitosas del grupo de mujeres que recibieron misoprostol, se observaron aumentos estadísticamente significativos y sostenidos con respecto al período basal después de 60 minutos para los parámetros de EHG: amplitud, frecuencia media, índice de actividad uterina (UAI) y Teager. En cuanto a las mujeres que recibieron dinoprostona, se encontraron cambios significativos a partir del minuto 120 en los parámetros: duración, amplitud, número de contracciones y UAI. Cuando se compararon las respuestas entre los grupos de éxito y fracaso, solo el parámetro Teager mostró diferencias estadísticamente significativas y sostenidas en grupo de después de 240 minutos, pero no en el grupo de dinoprostona, probablemente debido a la farmacocinética más lenta de este medicamento.

Hasta la fecha, pocos esfuerzos se han hecho para caracterizar la respuesta mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto y para predecir el resultado de la inducción del parto en función de los registros de EHG. Estos estudios en la inducción del parto se habían enfocado únicamente en la evolución de las características de la señal mioeléctrica uterina teniendo en cuenta solo la intensidad de la señal, y no, las características espectrales y de complejidad. Este es el primer trabajo que caracteriza la respuesta mioeléctrica uterina a los fármacos de inducción del parto a partir de la extracción de parámetros temporales, espectrales y de complejidad de la señal EHG. Los resultados derivados de la presente tesis sugieren que el registro EHG podría proporcionar

información adicional valiosa sobre el estado mioeléctrico del útero durante la inducción del parto y revelaron que podría ser útil para una predicción del éxito de la inducción del parto en las primeras etapas de la inducción. Esto sería de gran interés para mejorar el bienestar materno y fetal, reducir los costos de atención médica y un mejor manejo del parto.

Por otra parte, una de las principales limitaciones de este estudio de caracterización fue la base de datos reducida ($N=72$) en especial los casos inducciones fallidas ($N=9$). En este contexto sería oportuno, por un lado, extender la base de datos para obtener resultados más sólidos, y por otro, aplicar técnicas de balanceo de las clases para el posterior desarrollo de sistemas predictores de la inducción del parto. Así mismo, como trabajo futuro, sería conveniente ampliar la duración de los registros a 6 horas para las mujeres que reciban dinoprostona dado que parecía generar una respuesta más lenta en la evolución de los parámetros EHG. Con este tiempo adicional se espera observar los posibles cambios electrofisiológicos que permitan distinguir mejor entre el éxito y el fracaso de inducción y así mejorar la capacidad de generalización. Adicionalmente se podrían explorar otros parámetros derivados de la señal EHG que tomen en cuenta el papel de la propagación eléctrica de la actividad uterina, que es fundamental en la eficiencia de las contracciones uterinas, como por ejemplo parámetros que miden el acoplamiento, la sincronización entre los canales de EHG o la velocidad de conducción de los potenciales de acción. Estos han demostrado buenos resultados en la predicción del parto prematuro [164,165]. Por último, se podría extrapolar el presente estudio a inducciones mediante agentes mecánicos y comparar la respuesta electrofisiológica del útero frente a inducciones con agentes farmacológicos.

6.2 Desarrollar y valorar sistemas de ayuda al diagnóstico para predecir el éxito de inducción del parto en base a los parámetros de EHG (lineales y no lineales) junto con los parámetros obstétricos habituales (Capítulo 4).

El objetivo de este estudio fue diseñar un sistema predictor del éxito de la inducción del parto mediante la extracción de parámetros temporales, espectrales y de complejidad del electromiograma uterino. Se utilizaron diferentes tipos de conjuntos de características para diseñar y entrenar redes neuronales artificiales: Set_1: características obstétricas, Set_2: características EHG y Set_3: Características obstétricas + EHG. Los sistemas de predicción se diseñaron para clasificar tres escenarios: (1) mujeres inducidas que alcanzaron la fase activa del trabajo de parto (PAP) versus mujeres que no lograron PAP (no PAP), (2) mujeres que alcanzaron PAP y parto vaginal (PAP-vaginal) versus mujeres que alcanzaron PAP pero terminaron con una cesárea (PAP-cesárea) y (3) parto vaginal versus cesárea. Para el escenario 3, también se propuso un sistema de predicción de dos pasos que consiste en los sistemas de predicción en cascada de los escenarios 1 y 2.

La combinación de las características obstétricas con las de EHG dio como resultado medidas de rendimiento mayores de los sistemas predictores pero cercanas a las que se obtuvieron solo con las características de EHG. Se obtuvieron precisiones promedio de alrededor del 85% al clasificar PAP versus no PAP (escenario 1) y PAP vaginal versus PAP cesárea (escenario 2). Los sistemas de predicción del escenario 3 dieron como resultado una capacidad predictiva baja (precisión <71%) que fue superada con el sistema de predicción de dos pasos (valores de precisión superiores al 80%) al reducir la heterogeneidad de los partos por cesárea en dos subclases.

A día de hoy, solo se han utilizado variables obstétricas para la predicción del éxito de inducción del parto (parto vaginal), siendo el índice Bishop la más utilizada. Sin embargo, este índice no es una medida fiable y se llega a obtener predicciones pobres (AUC=0.39). Otras variables se han utilizado para intentar mejorar a este índice llegando a obtenerse valores de AUC un tanto mejores (AUC=0.75). En este trabajo no solo se intentó predecir el parto vaginal, sino también otros escenarios obstétricos asociados a la inducción del parto que pueden ayudar en la toma de decisiones del personal clínico utilizando tanto parámetros obstétricos como de EHG, siendo este el primer trabajo en el que se han desarrollado sistemas predictores para la predicción de diferentes escenarios derivados de la inducción del parto en el que se utilizan parámetros temporales, espectrales y de complejidad solos y en combinación con parámetros obstétricos como entradas a un

sistema predictor. Estos resultados apuntan que los parámetros de EHG pueden usarse para predecir el éxito de la inducción del parto en las primeras etapas de la inducción del parto siendo una herramienta de ayuda interesante para el clínico en el manejo del parto. De esta manera, esta herramienta puede reducir las largas esperas que pueden darse en la búsqueda de un parto vaginal tras una inducción del parto, provocando una cesárea a aquellas pacientes que finalmente no van a progresar. Reduciendo así el estrés materno-fetal, el uso de recursos innecesarios y con ello el costo sanitario.

A pesar de los resultados prometedores del presente trabajo, se vieron ciertas limitaciones como en primer lugar los sistemas se diseñaron utilizando una base de datos compuesta por pacientes a los que se administraron dos fármacos diferentes (prostaglandina E1 y prostaglandina E2), que podrían haber dado lugar a diferentes respuestas electrofisiológicas por lo que se podría ampliar la base de datos para cada fármaco y proponer sistemas predictores para cada caso por separado.

Por otra parte se ha empleado una base de datos desbalanceada respecto del número de registros asociados de éxito y fracaso en los diferentes escenarios, que podría haber provocado un sesgo a favor de la clase mayoritaria, como se encontró en [90]. Queda claro que un aumento de la base de datos para corroborar los resultados y mejorar el entrenamiento de los sistemas predictores sería beneficioso como trabajo futuro. Para aliviar el problema de desbalanceo de clases, se utilizó la técnica de sobremuestreo de datos SMOTE, que agrega datos sintéticos. Se han explorado otras técnicas como ADASYN para tratar el problema y han dado resultados similares y así mismo se podría explorar el uso de métodos de clasificación que tengan en cuenta datos no balanceados, como *weighted extreme learning machine (WELM)* [166] o árboles de decisión ponderados [167]. Para tratar el problema de datos no balanceados estos algoritmos implementan pesos a cada una de las muestras de entrenamiento de tal manera que, si una muestra proviene de una clase minoritaria, el peso asociado es relativamente mayor que otros. Una práctica común es ponderar cada muestra por la inversa del número total de muestras de dicha clase [166,167].

Por otra parte, la selección de características con PSO utilizada es una técnica de preprocesamiento que extrae características relevantes del conjunto total de características, realizando una búsqueda de subconjuntos que mejor se ajusten a una medida de evaluación. Esta técnica es apropiada para tareas de clasificación, sin embargo, cuando el número de característica es alto, la búsqueda se hace computacionalmente

costosa [168]. Evaluar otros métodos con un desempeño similar pero computacionalmente menos costoso tales como enfoques embebidos como es el caso de la regresión LASSO [141,142] u otros enfoques híbridos sería conveniente explorar en trabajos futuros.

6.3 Desarrollar y valorar diferentes modelos de estimación de la presión intrauterina en base a registros de EHG en mujeres que se encuentran en periodo activo de parto (Capítulo 5).

Para llevar a cabo este objetivo, se desarrollaron nuevos modelos de estimación de IUP optimizados para aplicación clínica. Primero se diseñaron modelos de regresión lineal para la estimación de la presión intrauterina a partir de diferentes parámetros extraídos del registro EHG con diferentes anchos de banda y longitud de ventana. Para cada caso, se desarrollaron 2 tipos de modelos (individual y global) y se evaluaron los errores cometidos para elegir el mejor parámetro, ancho de banda y longitud de ventana. Los resultados mostraron una estimación de IUP con el parámetro Teager, con ventanas de 15s o 30s, sin apenas diferencias debidas al ancho de banda de señal (0.34-1Hz o 0.2-1Hz).

En segundo lugar, se llevó a cabo un enfoque en el que se consideró mejorar la estimación de las características clínicas de la IUP (máxima presión y tono) en lugar de optimizar solo la señal de presión (muestra a muestra) y también se desarrolló un algoritmo adaptativo para tratar la variabilidad entre pacientes. Para cada criterio de optimización (presión continua, máxima presión y tono), se construyeron modelos individuales (paciente único), globales (base de datos completa) y adaptativos para estimar la señal IUP registrada.

Los resultados obtenidos mostraron que la estimación de la señal de presión estimada por un modelo global estima con precisión la señal IUP y el tono, pero no para la máxima presión de contracción, que es una información importante en la práctica clínica. El modelo de estimación propuesto para la máxima presión puede mitigar esta limitación. Finalmente, los modelos adaptativos propuestos mejoraron la estimación de la señal de presión y proporcionaron estimaciones mejor equilibradas de la señal IUP, tono y máxima presión que los modelos globales con coeficientes constantes. También se pudo observar una mejora significativa de la estimación de IUP en comparación con los registros TOCO tradicionales que la técnica ampliamente utilizada en los entornos clínicos.

Trabajos previos han desarrollado métodos de estimación de la presión intrauterina a partir del EHG. Estos trabajos fundamentalmente utilizan modelos cuyos coeficientes se estiman para optimizar el error de señal de presión (muestra a muestra). Dejando a un lado otras características de la señal que son de interés clínico como el tono y la máxima presión de contracción. Adicionalmente, todos reportan una amplia variabilidad entre

pacientes que no es abordada en el diseño de los modelos. En este trabajo, por primera vez se construyen modelos de estimación de la presión intrauterina utilizando varios criterios de optimización (señal de presión, máxima presión y tono) que son interés clínico para el diagnóstico de ciertas anomalías en el progreso del parto. Además, se aborda la variabilidad entre pacientes con un modelo adaptativo que mejora la estimación.

Los resultados mostraron que estos modelos de estimación de IUP basados en EHG propuestos lograron una monitorización más precisa de la actividad uterina que los métodos empleados hasta la fecha. Por tanto, esta herramienta resulta útil y sería de gran impacto trasladarlo a la práctica clínica para una mejor evaluación del progreso del trabajo de parto y toma de decisiones en búsqueda de la mejora del bienestar materno y fetal.

Como trabajo futuro complementario al de la presente tesis, se podrían explorar otras técnicas de regresión no lineal, como las redes neuronales, para mejorar la presión intrauterina estimada. En segundo lugar, también se podrían hacer estimaciones multicanal antes de aplicar el algoritmo adaptativo. En tercer lugar, se podrían evaluar modelos multiparamétricos que podrían enriquecer la estimación. No sólo con otros parámetros de EHG, sino que tomen en cuenta información antropométrica y obstétrica con el fin de reducir la variabilidad entre pacientes, pero se requiere una mayor base de datos para tener resultados generalizables.

Por último, destacar que recientemente han aparecido en el mercado monitores materno fetales basados en EHG como los Monica Healthcare- General Electric para uso clínico o Bloomlife de uso domiciliario. En el futuro estos monitores podrían integrar algunas herramientas como las desarrolladas en esta tesis doctoral tanto para obtener indicadores de la presión intrauterina como para ayudar a la toma de decisiones en el proceso de inducción del parto.

Publicaciones derivadas de la presente tesis

Durante el desarrollo de la presente tesis, se han publicado parte de los resultados en las siguientes revistas y congresos:

Congresos

Benalcazar-Parra C, Monfort-Orti R, Mico J, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Perales Marin A, Mas-Cabo J, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G. "Caracterización de la respuesta electrofisiológica del útero al fármaco misoprostol en base a registros de electrohisterografía (EHG)". *XXXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2016)*. 2016, p. 224–27

Benalcazar-Parra C, Monfort-Orti R, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Perales Marin A, Mas-Cabo J, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G. "Characterization of Uterine Response to Misoprostol based on Electrohysterogram". *10th International Conference on Bio inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2017)*. 2017, p. 64–9.

Benalcazar-Parra C, Sempere C, Mas-Cabo J, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Perales Marin A, López-Corral A, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G. "Improvement of non-invasive intrauterine pressure estimation based on Electrohysterogram". *XXXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería. Biomédica (CASEIB 2017)*. 2017, p 225–28.

Benalcazar-Parra C, Tendero AI, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Marin AP, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G. "Feasibility of Labor Induction Success Prediction based on Uterine Myoelectric Activity Spectral Analysis". *11th International Conference on Bio inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2018)*, 2018, p. 70–7.

Revistas JCR

Benalcazar-Parra C, Monfort-Orti R, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Perales A, Garcia-Casado J. "Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram". *J Matern Neonatal Med*. 2017;1–9. doi:10.1080/14767058.2017.1410791.

Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Orti R, Alberola-Rubio J, Perales A, Prats-Boluda G. "Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs". *Med Eng Phys*. 2018;56:27–35. doi:10.1016/j.medengphy.2018.04.002.

Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Ortiz R, Alberola-Rubio J, Perales A, Prats-Boluda G. "Prediction of Labor Induction Success from the Uterine Electrohysterogram". *J Sensors*. 2019;2019:12 pages. doi:10.1155/2019/6916251.

Benalcazar-Parra C, Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Lopez Á, Perales-Marin A, Prats-Boluda G. "New electrohysterogram-based estimators of intrauterine pressure signal, tonus and contraction peak for non-invasive labor monitoring". *Physiological Measurement*. 2019;40. doi:10.1088/1361-6579/ab37db.

Bibliografía

- [1] Chard T, Grudzinskas J, Grudzinskas J. The uterus. Cambridge University Press; 1994.
- [2] EcuRed. Saco de Douglas n.d. https://www.ecured.cu/Saco_de_Douglas (accessed August 28, 2019).
- [3] FERTILAB. Utero n.d. http://www.fertilab.net/ginecopedi/fertilidad/anatomia_de_los_genitales/femeninos/utero_1 (accessed July 11, 2017).
- [4] Netter FH, Hansen JT. Atlas de anatomía humana. Masson; 2003.
- [5] Cabero Roura L, Saldivar Rodríguez D, Cabrillo Rodríguez E. Obstetricia y medicina materno-fetal. Editorial Médica Panamericana; 2007.
- [6] Morris NF. Biology of the uterus. *Nature* 1968;217:784–5. doi:10.1038/217784b0.
- [7] Ceccaldi P-F, Lamau M-C, Pujade O, Mougél L, Ducarme G, Davitian C, et al. Fisiología del inicio espontáneo del trabajo de parto. *EMC - Ginecol* 2013;49:1–13. doi:10.1016/S1283-081X(13)64895-X.
- [8] Sanborn B. Ion channels and the control of myometrial electrical activity. *Semin Perinatol* 1995;19:31–40. doi:10.1016/S0146-0005(95)80045-X.
- [9] Mironneau J. Excitation-contraction coupling in voltage clamped uterine smooth muscle. *J Physiol* 1973;233:127–41. doi:10.1113/jphysiol.1973.sp010301.
- [10] Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update* 2010;16:725–44. doi:10.1093/humupd/dmq016.
- [11] Khan RN, Matharoo-Ball B, Arulkumaran S, Ashford ML. Potassium channels in the human myometrium. *Exp Physiol* 2001;86:255–64.
- [12] Brainard AM, Miller AJ, Martens JR, England SK. Maxi-K channels localize to caveolae in human myometrium: a role for an actin-channel-caveolin complex in the regulation of myometrial smooth muscle K⁺ current. *Am J Physiol Physiol* 2005;289:C49–57. doi:10.1152/ajpcell.00399.2004.
- [13] Aaronson PI. TRPC Channel Upregulation in Chronically Hypoxic Pulmonary Arteries. *Circ Res* 2006;98:1465–7. doi:10.1161/01.RES.0000231254.58548.b4.
- [14] Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007;356:271–83. doi:10.1056/NEJMra061360.
- [15] Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993;264:C1-18. doi:10.1152/ajpcell.1993.264.1.C1.
- [16] Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18:289–95. doi:10.1016/j.semcdb.2007.05.004.
- [17] Maner WL, Mackay LB, Saade GR, Garfield RE. Characterization of abdominally acquired uterine electrical signals in humans, using a non-linear analytic method n.d. doi:10.1007/s11517-005-0011-3.
- [18] S.Costanzo L. Fisiología. 5th ed. Elsevier Saunders; 2014.
- [19] Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Professional; 2010.
- [20] Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 11th ed. Madrid: Elsevier; 2006.

- [21] CSAPO AI. Smooth muscle as a contractile unit. *Physiol Rev Suppl* 1962;5:7–33.
- [22] Chien EKS, Feltovich H. Maternal biological, biomechanical, and biochemical changes in pregnancy. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Clin. Obstet. Fetus Mother*, Wiley Blackwell; 2007, p. 633–44.
- [23] Ball J (Jane W., Dains JE, Flynn JA (Physician), Solomon BS, Stewart RW. *Seidel's guide to physical examination*. n.d.
- [24] Shelby Perez Garcia. Trabajo de parto n.d. <https://es.slideshare.net/ShelbyPerez/trabajo-de-parto-64887558> (accessed February 4, 2019).
- [25] Young R. Three-dimensional structure of the smooth muscle in the term-pregnant human uterus. *Obstet Gynecol* 1999;93:94–9. doi:10.1016/S0029-7844(98)00345-7.
- [26] Sheldon RE, Shmygol A, van den Berg HA, Blanks AM. Functional and morphological development of the womb throughout life. *Sci Prog* 2015;98:103–27. doi:10.3184/003685015X14308363103415.
- [27] Diab A. Study of The Nonlinear Properties And Propagation Characteristics Of The Uterine Electrical Activity During Pregnancy And Labor. Université de Technologie de Compiègne (UTC, France); Reykjavik University (RU, Islande), 2014.
- [28] Raines DA, Cooper DB. *Braxton Hicks Contractions*. 2019.
- [29] Schwarcz R. *Obstetricia*. El Ateneo; 2005.
- [30] Hanley GE, Munro S, Greyson D, Gross MM, Hundley V, Spiby H, et al. Diagnosing onset of labor: a systematic review of definitions in the research literature 2016. doi:10.1186/s12884-016-0857-4.
- [31] Americo Perez. *MEDICINA: PARTO VAGINAL* 2012. <http://skorpiomenlamedicina.blogspot.com.es/2012/12/parto-vaginal.html> (accessed July 16, 2017).
- [32] *elembarazo.net*. Tipos de parto: Parto vaginal asistido n.d. <http://parto.elembarazo.net/parto-vaginal-asistido.html> (accessed July 16, 2017).
- [33] *elembarazo.net*. Tipos de parto n.d. <http://parto.elembarazo.net/parto-abdominal-o-porcesarea.html> (accessed July 16, 2017).
- [34] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013;62:1–68.
- [35] Glantz JC. Obstetric variation, intervention, and outcomes: doing more but accomplishing less. *Birth* 2012;39:286–90. doi:10.1111/birt.12002.
- [36] Garcia-Simon R, Montañes A, Clemente J, Del Pino MD, Romero MA, Fabre E, et al. Economic implications of labor induction. *Int J Gynecol Obstet* 2016;133:112–5. doi:10.1016/j.ijgo.2015.08.022.
- [37] José V, Almela D, Perales Puchalt A, Cohen MC, Perales Marín A. *Libro blanco de la muerte súbita infantil. Muerte fetal tardía*. n.d.
- [38] Mundle WR, Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1996;88:521–5.
- [39] Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, Calixte R, Vintzileos A. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern Neonatal Med* 2016;29:3732–6. doi:10.3109/14767058.2016.1142965.
- [40] Wang L, Zheng J, Wang W, Fu J, Hou L. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2015;7058:1–11. doi:10.3109/14767058.2015.1046828.

- [41] Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:624.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2010.03.014.
- [42] Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. In: Hofmeyr GJ, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010, p. CD000941. doi:10.1002/14651858.CD000941.pub2.
- [43] Liu A, Lv J, Hu Y, Lang J, Ma L, Chen W. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:897–906. doi:10.1111/jog.12333.
- [44] Filho OBM, Albuquerque RM, Cecatti JG. A randomized controlled trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter plus oxytocin for labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1045–52. doi:10.3109/00016349.2010.499447.
- [45] Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 1999;94:600–7.
- [46] Østborg TB, Romundstad PR, Eggebø TM. Duration of the active phase of labor in spontaneous and induced labors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:120–7. doi:10.1111/aogs.13039.
- [47] Flores Padilla L, González Pérez GJ, Trejo Franco J, Vega López G, Cabrera Pivaral CE, Campos A, et al. Risk factors in cesarean section. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:392–7.
- [48] Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:623–8. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00580.x.
- [49] Bueno B, San-Frutos L, Salazar F, Pérez-Medina T, Engels V, Archilla B, et al. Variables that predict the success of labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1093–7. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00881.x.
- [50] Indraccolo U, Scutiero G, Greco P. Sonographic Cervical Shortening after Labor Induction is a Predictor of Vaginal Delivery. *Rev Bras Ginecol E Obs* 2016;38:585–8. doi:10.1055/s-0036-1597629.
- [51] Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1030–2. doi:10.1067/mob.2000.105399.
- [52] Bishop EH. Pelvic Scoring For Elective Induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266–8.
- [53] Faltin-Traub EF, Boulvain M, Faltin DL, Extermann P, Irion O. Reliability of the Bishop score before labour induction at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:178–81. doi:10.1016/S0301-2115(03)00336-1.
- [54] Crane JMG, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC. Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Neonatal Med J* 2004;15:319–23. doi:10.1080/14767050410001702195.
- [55] Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Pourmousa P, Ghatrehsamani F. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. *Int J Womens Health* 2011;3:277–80. doi:10.2147/IJWH.S20387.
- [56] Pitarello P da RP, Tadashi Yoshizaki C, Ruano R, Zugaib M. Prediction of successful labor induction using transvaginal sonographic cervical measurements. *J Clin Ultrasound* 2013;41:76–83. doi:10.1002/jcu.21929.

- [57] Prado CA de C, Araujo Júnior E, Duarte G, Quintana SM, Tonni G, Cavalli R de C, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;1–35. doi:10.3109/14767058.2015.1135124.
- [58] Catherine Tolcher M, Holbert MR, Weaver AL, McGree ME, Olson JE, El-Nashar SA, et al. Predicting Cesarean Delivery After Induction of Labor Among Nulliparous Women at Term. *Obs Gynecol* 2015;126:1059–68. doi:10.1097/AOG.0000000000001083.
- [59] Danilo C, Méndez N, Juan B, Zayas A". ARTÍCULO DE REVISIÓN Evaluación del cérvix anteparto: importancia práctica en obstetricia Antepartum cervix evaluation: practical significance in obstetrics. vol. 17. 2013.
- [60] Padhye NS, Duan Z, Verklan MT. Response of fetal heart rate to uterine contractions. 26th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 4, IEEE; n.d., p. 3953–5. doi:10.1109/IEMBS.2004.1404104.
- [61] Hofmeyr GJ, Qureshi Z. Preventing deaths due to haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;36:68–82. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.05.004.
- [62] Heinonen PK, Kajan M, Saarikoski S. Cardiotocographic findings in abruptio placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;23:75–8. doi:10.1016/0028-2243(86)90107-3.
- [63] Schlembach D, Maner WL, Garfield RE, Maul H. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:S33–9. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.02.016.
- [64] Soper DE, Glen Mayhall C, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: A prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:562–8. doi:10.1016/0002-9378(89)90356-6.
- [65] A.D.A.M. Labor and delivery n.d. <http://ahss.adam.com/content.aspx?productId=14&pid=14&gid=000138> (accessed July 19, 2017).
- [66] Caldeyro-Barcia R, Sica-Blanco Y, Poseiro JJ, González Panizza V, Méndez-Bauer C, Fielitz C, et al. A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;121:18–31.
- [67] El-Sahwi S, Gaafar AA, Topozada HK. A new unit for evaluation of uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:900–3. doi:10.1016/0002-9378(67)90074-9.
- [68] Phillips GF, Calder AA. Units for the evaluation of uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:236–41.
- [69] Hon EH, Paul RH. Quantitation of uterine activity. *Obstet Gynecol* 1973;42:368–70.
- [70] Freeman RK, Garite TJ, Nageotte MP, Miller LA. Fetal heart rate monitoring. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [71] Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, McGorray SP, Euliano N, Onkala A, et al. Monitoring uterine activity during labor: a comparison of 3 methods. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:66.e1-66.e6. doi:10.1016/j.ajog.2012.10.873.
- [72] Maul H, Maner W, Olson G, Saade G, Garfield R. Non-invasive transabdominal uterine electromyography correlates with the strength of intrauterine pressure and is predictive of labor and delivery. *J Matern Neonatal Med* 2004;15:297–301. doi:10.1080/14767050410001695301.
- [73] Euliano TY, Nguyen MT, Marossero D, Edwards RK. Monitoring Contractions in Obese Parturients. *Obstet Gynecol* 2007;109:1136–40. doi:10.1097/01.AOG.0000258799.24496.93.

- [74] Bakker PCAM, Van Rijswijk S, van Geijn HP, van Geijn HP. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med* 2007;35:468–77. doi:10.1515/JPM.2007.116.
- [75] Steer PJ. Standards in fetal monitoring-practical requirements for uterine activity measurement and recording. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1993;100:32–6. doi:10.1111/j.1471-0528.1993.tb10634.x.
- [76] Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchêne J. Uterine electromyography: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1636–53.
- [77] Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Mas-Cabo J, Alberola-Rubio J, Perales A. Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: a review. *Physiol Meas* 2018;39:02TR01. doi:10.1088/1361-6579/aaad56.
- [78] Terrien J, Marque C, Karlsson B. Spectral characterization of human EHG frequency components based on the extraction and reconstruction of the ridges in the scalogram. 2007 29th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., IEEE; 2007, p. 1872–5. doi:10.1109/IEMBS.2007.4352680.
- [79] Fele-Zorz G, Kavsek G, Novak-Antolic Z, Jager F. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups. *Med Biol Eng Comput* 2008;46:911–22. doi:10.1007/s11517-008-0350-y.
- [80] Maner WL, Garfield RE. Identification of Human Term and Preterm Labor using Artificial Neural Networks on Uterine Electromyography Data. *Ann Biomed Eng* 2007;35:465–73. doi:10.1007/s10439-006-9248-8.
- [81] Terrien J, Marque C, Gondry J, Steingrimsdottir T, Karlsson B. Uterine electromyogram database and processing function interface: An open standard analysis platform for electrohysterogram signals. *Comput Biol Med* 2010;40:223–30. doi:10.1016/j.compbiomed.2009.11.019.
- [82] Maner WL, Garfield RE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet Gynecol* 2003;101:1254–60. doi:10.1016/S0029-7844(03)00341-7.
- [83] Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG Processing for Obstetrical Monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;BME-33:1182–7. doi:10.1109/TBME.1986.325698.
- [84] Leman H, Marque C, Gondry J. Use of the electrohysterogram signal for characterization of contractions during pregnancy. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:1222–9. doi:10.1109/10.790499.
- [85] Oczeretko E, Kitlas A, Swiatecka J, Borowska M, Laudanski T. Nonlinear Dynamics in Uterine Contractions Analysis. *Fractals Biol. Med.*, Basel: Birkhäuser-Verlag; n.d., p. 215–22. doi:10.1007/3-7643-7412-8_21.
- [86] Vrhovec J, Macek-Lebar A, Rudel D. Evaluating Uterine Electrohysterogram with Entropy. 11th Mediterr. Conf. Med. Biomed. Eng. Comput. 2007, Berlin, Heidelberg: 2007, p. 144–7. doi:10.1007/978-3-540-73044-6_36.
- [87] Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Bueno Barrachina J-M, Perales A, Garcia-Casado J. Prediction of labor using non-invasive laplacian EHG recordings. 2013 35th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 2013, IEEE; 2013, p. 7428–31. doi:10.1109/EMBC.2013.6611275.
- [88] Lucovnik M, Maner WL, Chambliss LR, Blumrick R, Balducci J, Novak-antolic Z, et al. Noninvasive Uterine Electromyography For Prediction of Preterm Delivery *. *Am J Obs Gynecol* 2011;3:228.e1-228.10. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.024.

- [89] Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Bueno Barrachina J-M, Perales A, Garcia-Casado J. Prediction of labor using non-invasive laplacian EHG recordings. 2013 35th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 2013, IEEE; 2013, p. 7428–31. doi:10.1109/EMBC.2013.6611275.
- [90] Fergus P, Cheung P, Hussain A, Al-Jumeily D, Dobbins C, Iram S. Prediction of Preterm Deliveries from EHG Signals Using Machine Learning. *PLoS One* 2013;8:e77154 (1-16). doi:10.1371/journal.pone.0077154.
- [91] Smrdel A, Jager F. Separating sets of term and pre-term uterine EMG records. *Physiol Meas* 2015;36:341–55. doi:10.1088/0967-3334/36/2/341.
- [92] Ren P, Yao S, Li J, Valdes-Sosa PA, Kendrick KM. Improved prediction of preterm delivery using empirical mode decomposition analysis of uterine electromyography signals. *PLoS One* 2015;10:1–16. doi:10.1371/journal.pone.0132116.
- [93] Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, Oei GS, Bergmans JWM. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol Meas* 2008;29:829–41. doi:10.1088/0967-3334/29/7/011.
- [94] Rooijackers M, Rabotti C, Guid Oei S, Aarts RM, Mischi M. Low-complexity intrauterine pressure estimation using the Teager energy operator on electrohysterographic recordings. *Physiol Meas Phys Eng Med Physiol Meas Physiol Meas* 2014;35:1215–28. doi:10.1088/0967-3334/35/7/1215.
- [95] Euliano TY, Marossero D, Nguyen MT, Euliano NR, Principe J, Edwards RK. Spatiotemporal electrohysterography patterns in normal and arrested labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:54.e1-54.e7. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.008.
- [96] Aviram A, Melamed N, Hadar E, Raban O, Hirsch L, Yogev Y, et al. Effect of Prostaglandin E2 on Myometrial Electrical Activity in Women Undergoing Induction of Labor. *J Perinatol* 2014;31:413–8. doi:10.1055/s-0033-1352486.
- [97] Tibor Toth. Transcutaneous Electromyography of Uterus in Prediction of Labor Outcome Induced by Oxytocine and Prostaglandine Shapes. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagnostics* 2005;14:75–6.
- [98] Alberola-Rubio J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, Valero J, Perales A, Garcia-Casado J. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. *Med Eng Phys* 2013;35:1736–43. doi:10.1016/j.medengphy.2013.07.008.
- [99] Jezewski J, Horoba K, Matonia A, Wrobel J. Quantitative analysis of contraction patterns in electrical activity signal of pregnant uterus as an alternative to mechanical approach. *Physiol Meas* 2005;26:753–67. doi:10.1088/0967-3334/26/5/014.
- [100] Skowronski MD, Harris JG, Marossero DE, Edwards RK, Euliano TY. Prediction of Intrauterine Pressure From Electrohysterography Using Optimal Linear Filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:1983–9. doi:10.1109/TBME.2006.877104.
- [101] Yang Z, Yang R, Lu Y. Estimation of Intrauterine Pressure from Electrohysterography using Hilbert Phase Slips and Statistics Method. *J Mech Med Biol* 2017;17:1750089. doi:10.1142/S0219519417500890.
- [102] Press E. Experto asegura que entre el 15% y el 25% de los partos en España son inducidos n.d.
- [103] World Health Organization (WHO). Recomendaciones de la OMS para la conducción del trabajo de parto. *Recom La OMS Para La Conducción Del Trab Parto* 2016:44–52.
- [104] Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Ortiz R, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Prediction of Labor Induction Success from the Uterine

- Electrohysterogram. *J Sensors* 2019;2019:12 pages. doi:10.1155/2019/6916251.
- [105] Hou L, Zhu Y, Ma X, Li J, Zhang W. Clinical parameters for prediction of successful labor induction after application of intravaginal dinoprostone in nulliparous Chinese women. *Med Sci Monit* 2012;18:CR518-522. doi:10.12659/MSM.883273.
- [106] Garfield RE, Maner WL. Biophysical methods of prediction and prevention of preterm labor: uterine electromyography and cervical light-induced fluorescence – new obstetrical diagnostic techniques. In: Felice Petraglia, Strauss JF, Weiss G, Gabbe SG, editors. *Preterm Birth Mech. Mediat. Predict. Prev. Interv.*, CRC Press; 2007, p. 131–44.
- [107] Vinken MPGC, Rabotti C, Mischi M, Oei SG. Accuracy of frequency-related parameters of the electrohysterogram for predicting preterm delivery: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:529–41. doi:10.1097/OGX.0b013e3181a8c6b1.
- [108] Diab MO, Marque C, Khalil M. An unsupervised classification method of uterine electromyography signals: Classification for detection of preterm deliveries. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:9–19. doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00981.x.
- [109] Rooijackers MJ, Song S, Rabotti C, Oei SG, Bergmans JWM, Cantatore E, et al. Influence of electrode placement on signal quality for ambulatory pregnancy monitoring. *Comput Math Methods Med* 2014;2014:960980. doi:10.1155/2014/960980.
- [110] Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Orti R, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs. *Med Eng Phys* 2018;56:27–35. doi:10.1016/j.medengphy.2018.04.002.
- [111] Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Perales A. Automatic Identification of Motion Artifacts in EHG Recording for Robust Analysis of Uterine Contractions. *Comput Math Methods Med* 2014;2014:119–45. doi:10.1155/2014/470786.
- [112] Kaiser JF. On a simple algorithm to calculate the “energy” of a signal. *Int. Conf. Acoust. Speech, Signal Process.*, IEEE; 1990, p. 381–4. doi:10.1109/ICASSP.1990.115702.
- [113] Gilbert ES. *Manual of high risk pregnancy & delivery*. Mosby Elsevier; 2011.
- [114] Acharya UR, Sudarshan VK, Rong SQ, Tan Z, Lim CM, Koh JE, et al. Automated detection of premature delivery using empirical mode and wavelet packet decomposition techniques with uterine electromyogram signals. *Comput Biol Med* 2017;85:33–42. doi:10.1016/j.combiomed.2017.04.013.
- [115] Alamedine D, Khalil M, Marque C. Comparison of Different EHG Feature Selection Methods for the Detection of Preterm Labor. *Comput Math Methods Med* 2013;2013:1–9. doi:10.1155/2013/485684.
- [116] Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG Processing for Obstetrical Monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;BME-33:1182–7. doi:10.1109/TBME.1986.325698.
- [117] Hassan M, Terrien J, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Nonlinearity of EHG signals used to distinguish active labor from normal pregnancy contractions. *2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol.*, IEEE; 2010, p. 2387–90. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627413.
- [118] Radomski D, Grzanka A, Graczyk S, Przelaskowski A. Assessment of Uterine Contractile Activity during a Pregnancy Based on a Nonlinear Analysis of the Uterine Electromyographic Signal. *Inf. Technol. Biomed.*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008, p. 325–31. doi:10.1007/978-3-540-68168-7_37.
- [119] Vrhovec J, Lebar AM. An Uterine Electromyographic Activity as a Measure of Labor

- Progression. *Appl. EMG Clin. Sport. Med. Dr. Catriona Steele*, 2012. doi:10.5772/25526.
- [120] Lemancewicz A, Borowska M, Kuć P, Jasińska E, Laudański P, Laudański T, et al. Early diagnosis of threatened premature labor by electrohysterographic recordings – The use of digital signal processing. *Biocybern Biomed Eng* 2016;36:302–7. doi:10.1016/J.BBE.2015.11.005.
- [121] Lempel A, Ziv J. On the Complexity of Finite Sequences. *IEEE Trans Inf Theory* 1976;22:75–81. doi:10.1109/TIT.1976.1055501.
- [122] Alamedine D, Diab A, Muszynski C, Karlsson B, Khalil M, Marque C. Selection algorithm for parameters to characterize uterine EHG signals for the detection of preterm labor. *Signal, Image Video Process* 2014;8:1169–78. doi:10.1007/s11760-014-0655-2.
- [123] Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, Macones GA, Caughey AB. Effect Of Maternal Weight On Postterm Delivery. *J Perinatol* 2012;32:85–90. doi:10.1038/jp.2011.63.
- [124] Adhikari M, Gouws E, Velaphi SC, Gwamanda P. Meconium aspiration syndrome: importance of the monitoring of labor. *J Perinatol* 1998;18:55–60.
- [125] Nicholson G, Cyr PL. Cost Of Failed Labor Induction: A Us Hospital Perspective. *Value Heal* 2013;16:A75. doi:10.1016/j.jval.2013.03.339.
- [126] Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:375.e1–375.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.025.
- [127] Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004;19:81–4. doi:10.1093/humrep/deh005.
- [128] Shan Tang O, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332–6.
- [129] Yount SM, Lassiter N. The Pharmacology of Prostaglandins for Induction of Labor. *J Midwifery Women’s Heal* 2013;58:133–44. doi:10.1111/jmwh.12022.
- [130] Baños N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:161–9. doi:10.1159/000433429.
- [131] Benalcazar-Parra C, Monfort-Orti R, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram. *J Matern Neonatal Med* 2019;32:1586–94. doi:10.1080/14767058.2017.1410791.
- [132] Benalcazar-Parra C, Tendero AI, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Marin AP, Garcia-Casado J, et al. Feasibility of Labor Induction Success Prediction based on Uterine Myoelectric Activity Spectral Analysis. *Proc. 11th Int. Jt. Conf. Biomed. Eng. Syst. Technol.*, 2018, p. 70–7. doi:10.5220/0006649400700077.
- [133] Weiting Chen, Zhizhong Wang, Hongbo Xie, Wangxin Yu. Characterization of Surface EMG Signal Based on Fuzzy Entropy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007;15:266–72. doi:10.1109/TNSRE.2007.897025.
- [134] Jantti V, Alahuhta S, Barnard J, Sleigh JW. Spectral entropy-what has it to do with anaesthesia, and the EEG? *Br J Anaesth* 2004;93:150–2. doi:10.1093/bja/ae578.
- [135] Zhang X-S, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:1424–33. doi:10.1109/10.966601.
- [136] Blanco S, Garay A, Coulombie D. Comparison of frequency bands using spectral entropy for epileptic seizure prediction. *ISRN Neurol* 2013;2013:287327.

doi:10.1155/2013/287327.

- [137] Nardelli M, Greco A, Valenza G, Lanata A, Bailon R, Scilingo EP. A novel Heart Rate Variability analysis using Lagged Poincaré plot: A study on hedonic visual elicitation. 2017 39th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., IEEE; 2017, p. 2300–3. doi:10.1109/EMBC.2017.8037315.
- [138] Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:1342–7. doi:10.1109/10.959330.
- [139] Makond B, Wang K-J, Wang K-M. Probabilistic modeling of short survivability in patients with brain metastasis from lung cancer. *Comput Methods Programs Biomed* 2015;119:142–62. doi:10.1016/J.CMPB.2015.02.005.
- [140] Chawla N V., Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *J Artif Intell Res* 2002;16:321–57. doi:10.1613/JAIR.953.
- [141] Guyon I, De AM. *An Introduction to Variable and Feature Selection* André Elisseeff. vol. 3. 2003.
- [142] Chandrashekar G, Sahin F. A survey on feature selection methods. *Comput Electr Eng* 2014;40:16–28. doi:10.1016/j.compeleceng.2013.11.024.
- [143] Eberhart R, Kennedy J. A New Optimizer Using Particle Swarm Theory. *Proc. 6th Int. Symp. on MicroMachine Hum. Sci. (MHS '95)*, 1995, p. 39–43.
- [144] Liu Y, Wang G, Chen H, Dong H, Zhu X, Wang S. An improved particle swarm optimization for feature selection. *J Bionic Eng* 2011;8:191–200. doi:10.1016/S1672-6529(11)60020-6.
- [145] Bidgoli H. *Handbook of computer networks*. John Wiley & Sons; 2008.
- [146] Paul C, Vishwakarma GK. Back propagation neural networks and multiple regressions in the case of heteroskedasticity. *Commun Stat Simul Comput* 2017;46:6772–89. doi:10.1080/03610918.2016.1212066.
- [147] A Quick Introduction to Neural Networks – the data science blog n.d. <https://ujjwalkarn.me/2016/08/09/quick-intro-neural-networks/> (accessed October 20, 2019).
- [148] Fergus P, Idowu I, Hussain A, Dobbins C. Advanced artificial neural network classification for detecting preterm births using EHG records. *Neurocomputing* 2016;188:42–9. doi:10.1016/j.neucom.2015.01.107.
- [149] Naeem SM, Seddik AF, Eldosoky MA. New technique based on uterine electromyography nonlinearity for preterm delivery detection 2014;6:107–14. doi:10.5897/JETR2013.0332.
- [150] Gori M, Tesi A. On the problem of local minima in backpropagation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1992;14:76–86. doi:10.1109/34.107014.
- [151] Iyer MS, Rhinehart RR. A method to determine the required number of neural-network training repetitions. *IEEE Trans Neural Networks* 1999;10:427–32. doi:10.1109/72.750573.
- [152] Understanding AUC - ROC Curve - Towards Data Science n.d. <https://towardsdatascience.com/understanding-auc-roc-curve-68b2303cc9c5> (accessed October 20, 2019).
- [153] Harper LM, Shanks AL, Tuuli MG, Roehl KA, Cahill AG. The risks and benefits of internal monitors in laboring patients. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:38.e1-38.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.001.

- [154] Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Richards D, et al. Tachysystole in term labor: Incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:32.e1-32.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.004.
- [155] Martin CB, De Haan J, Van Der Wildt B, Jongsma HW, Dieleman A, Arts THM. Mechanisms of late decelerations in the fetal heart rate. A study with autonomic blocking agents in fetal lambs. n.d.
- [156] Hassan M, Terrien J, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Improving the classification rate of labor vs. normal pregnancy contractions by using EHG multichannel recordings. 2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol., IEEE; 2010, p. 4642–5. doi:10.1109/IEMBS.2010.5626486.
- [157] Alberola-Rubio J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, Valero J, Perales A, Garcia-Casado J. Comparison of non-invasive electrohysterographic recording techniques for monitoring uterine dynamics. *Med Eng Phys* 2013;35:1736–43. doi:10.1016/j.medengphy.2013.07.008.
- [158] Alberola-Rubio J, Garcia-Casado J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, Desantes D, Valero J, et al. Prediction of labor onset type: Spontaneous vs induced; role of electrohysterography? *Comput Methods Programs Biomed* 2017;144:127–33. doi:10.1016/j.cmpb.2017.03.018.
- [159] Benalcazar-Parra C, Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Lopez Á, Perales-Marin A, et al. New electrohysterogram-based estimators of intrauterine pressure signal, tonus and contraction peak for non-invasive labor monitoring. *Physiol Meas* 2019;40. doi:10.1088/1361-6579/ab37db.
- [160] Dowdle MA. Comparison of two intrauterine pressure catheters during labor. *J Reprod Med* 2003;48:501–5.
- [161] Miles AM, Monga M, Richeson KS. Correlation of External and Internal Monitoring of Uterine Activity in a Cohort of Term Patients. *Am J Perinatol* 2001;18:137–40. doi:10.1055/s-2001-14522.
- [162] Benalcazar-Parra C, Sempere C, Mas-Cabo J, Ye-Lin Y, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Improvement of non-invasive intrauterine pressure estimation based on Electrohysterogram. XXXV Congr. Anu. la Soc. Española Ing. Biomédica, Bilbao: 2017, p. 225–8.
- [163] Gamet D, Duchêne J, Goubel F. Reproducibility of kinetics of electromyogram spectrum parameters during dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;74:504–10. doi:10.1007/BF02376765.
- [164] Lucovnik M, Kuon RJ, Chambliss LR, Maner WL, Shi S-Q, Shi L, et al. Use of uterine electromyography to diagnose term and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:150–7. doi:10.1111/j.1600-0412.2010.01031.x.
- [165] Hassan MM, Terrien J, Muszynski C, Alexandersson A, Marque C, Karlsson B. Better Pregnancy Monitoring Using Nonlinear Correlation Analysis of External Uterine Electromyography. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013;60:1160–6. doi:10.1109/TBME.2012.2229279.
- [166] Zong W, Huang G-B, Chen Y. Weighted extreme learning machine for imbalance learning. *Neurocomputing* 2013;101:229–42. doi:10.1016/J.NEUCOM.2012.08.010.
- [167] Debray S, Kannan S, Paithane M. Weighted Decision Trees. *Jt. Int. Conf. Symp. Log. Program.*, Washington DC: 1992, p. 654–68.
- [168] Loughrey J, Cunningham P. Overfitting in Wrapper-Based Feature Subset Selection: The Harder You Try the Worse it Gets. *Res. Dev. Intell. Syst. XXI*, London: Springer London; 2004, p. 33–43. doi:10.1007/1-84628-102-4_3.

