

Caracterización de la complejidad de la señal electrohisterográfica en mujeres con amenaza de parto prematuro mediante Lempel-Ziv

J. Mas-Cabo¹, Y. Ye-Lin¹, C. Benalcazar-Parra¹, J. Alberola-Rubio¹, A. Perales Marin², J. Garcia-Casado¹, G. Prats-Boluda¹

¹ Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B), Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain, {jmas, yiye, carbepar, jgarciac, gprats}@ci2b.upv.es

² Servicio de Obstetricia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain, perales_alf@gva.es

Resumen

El electrohisterograma (EHG) se ha caracterizado mediante el cómputo de diferentes parámetros temporales, espectrales y no lineales. Dado que con los dos primeros tipos no se ha conseguido una gran precisión en la predicción del parto prematuro, actualmente muchos trabajos se centran en la exploración de estos últimos. El objetivo del presente trabajo es caracterizar la señal de EHG mediante el índice Lempel-Ziv en pacientes con amenaza de parto prematuro registradas en condición clínica habitual, esto implica que la mayoría de registros se encontraban bajo efecto del fármaco Atosiban. Los resultados muestran que este parámetro posee una mayor robustez que otros como la entropía muestral cuando se trata de diferenciar entre mujeres que dieron a luz en menos de siete días frente a aquellas que lo hicieron en más de siete, con p-valor de 0.007 y 0.088 respectivamente. Estos resultados suponen un avance en el acercamiento del uso de herramientas basadas en análisis de EHG para la predicción del parto prematuro.

1. Introducción

En obstetricia se entiende por parto prematuro aquellos nacimientos producidos con anterioridad a la semana 37 de gestación. La tasa de prematuridad presenta una tendencia creciente que actualmente se sitúa alrededor del 12% en países desarrollados sobre el total de nacimientos [1]. Además la prematuridad no destaca únicamente por ser una de las principales causas de muerte en neonatos debido a la inmadurez de los sistemas orgánicos, sino que aquellos niños que sobreviven sufren diferentes afecciones como trastornos cognitivos, respiratorios o cardiovasculares [2]. Por todas estas razones el parto prematuro supone además un mayor coste económico respecto a los nacimientos a término, concretamente algunos estudios sitúan el coste del parto prematuro en hasta cinco veces superior respecto a un nacimiento a término [2]. A todas las complicaciones anteriores hay que añadir la carencia de herramientas diagnósticas específicas capaces de determinar cuándo un embarazo finalizará de forma prematura o no. Tradicionalmente si existen factores de riesgo o una paciente acude al hospital con sintomatología de parto prematuro, junto con la medida de la longitud de cérvix, la técnica comúnmente empleada para evaluar el riesgo de parto prematuro es la tocodinamometría (TOCO) [3]. Dicha técnica consiste en el registro de cambios de presión sobre la superficie abdominal debidos a las contracciones uterinas. Sin embargo, esta técnica sólo permite obtener el

ritmo de aparición de las contracciones, pero no diferenciar las contracciones efectivas (asociadas a un parto próximo) de las no-efectivas, por lo que su utilidad para la predicción de parto prematuro es muy limitada [4]. Una técnica alternativa a la tocodinamometría para monitorizar la dinámica uterina y evaluar el riesgo de parto prematuro es la electrohisterografía. Esta técnica consiste en el registro de la actividad eléctrica de las células del miometrio asociada a la contracción uterina en la superficie abdominal (electrohisterograma, EHG). El EHG proporciona además información relevante sobre la eficiencia de las contracciones [3,5]. Numerosos estudios han empleado diferentes técnicas de análisis sobre señales de EHG para evaluar el riesgo de prematuridad [6–8], centrándose tradicionalmente en la obtención de características espectrales de la señal, como la frecuencia media/mediana, frecuencias dominantes, energía por subbanda normalizada etc. Sin embargo, con estos parámetros no han conseguido una gran precisión en la predicción del parto prematuro. Más recientemente se han explorado parámetros centrados en el análisis no lineal de la señal EHG que pretende evaluar la complejidad y orden la misma, tales como la entropía, la reversibilidad en el tiempo o el índice de Lyapunov.

El análisis de complejidad Lempel-Ziv es otro método de análisis no lineal que evalúa la complejidad de la señal en base a la repetitividad de diferentes patrones a lo largo de la serie temporal [9]. Para ello, las señales se transforman en una secuencia de caracteres simbólicos, tomando diferentes umbrales. Generalmente en su vertiente más extendida se toma como umbral el valor mediano de la amplitud de la señal dando lugar a una señal binaria [9]. La secuencia resultante se recorre en busca de diferentes patrones o palabras, por cada nuevo patrón se incrementa en una unidad el contador que evalúa la complejidad.

En este trabajo se propone caracterizar la señal EHG, registrada en mujeres con amenaza de parto prematuro en condiciones de clínica habitual, mediante el cómputo de la complejidad Lempel-Ziv y comparar además su evolución con el tiempo al parto y su capacidad para discriminar entre registros con diferente tiempo al parto, respecto del parámetro entropía muestral. Se valorará especialmente la capacidad de separar aquellas pacientes que dieron a luz en menos de siete días de aquellas que lo hicieron en más.

Edad (años)	31.3 ± 5.4
Edad Gest. (semanas)	31.3 ± 3.3
Gestaciones	1.61 ± 0.77
Paridad	0.28 ± 0.45
Abortos	0.44 ± 0.45
Long. Cervical (mm)	17.6 ± 16.0

Tabla 1. Información obstétrica de las 54 pacientes estudiadas.

2. Material y Métodos

2.1. Adquisición de Datos

Para la realización del estudio se han incluido un total de 88 registros procedentes de 54 pacientes con edades gestacionales comprendidas entre 25 y 36 semanas que ingresaron por riesgo de parto prematuro en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de dicho hospital. Todas las pacientes incluidas fueron informadas antes de su participación en el estudio, sobre las condiciones de registro, siendo necesario su consentimiento para su inclusión. En la Tabla 1 se muestra un resumen de información obstétrica recopilada en el momento de registro; además se les realiza un seguimiento hasta el momento del parto. Una vez se dispone de la información relativa al tipo de parto, si ha sido prematuro o a término, se excluyen del estudio aquellas pacientes que tuvieron un parto prematuro pero no fue iniciado de forma espontánea, es decir, requirieron de inducción mediante fármacos o cesárea. Asimismo, puesto que todas las pacientes ingresaron por amenaza de parto prematuro la mayoría de los registros fueron tomados bajo efecto del fármaco tocolítico Atosiban.

Por otra parte con el fin de estudiar la evolución a lo largo del embarazo y la capacidad discriminadora de los parámetros de EHG para diferenciar aquellas pacientes que dieron a luz en menos de siete días frente a las que no, se ha clasificado a las pacientes en función del tiempo transcurrido desde el momento del registro hasta el momento del parto (tiempo al parto, TAP). Concretamente se ha optado por crear 5 grupos: G1 (TAP ≤ 7 días); G2 (TAP ∈]7,14] días); G3 (TAP ∈]14,30] días); G4 (TAP > 30 días); G5 (TAP > 7 días). A continuación se indica el número de casos por cada grupo: G1 (12), G2 (11), G3 (18) y G4 (41).

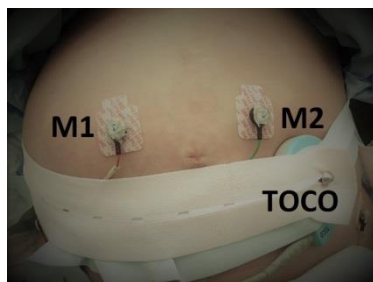


Figura 1. Fotografía de la colocación de los electrodos y el TOCO según el protocolo de registro.

Para cada sesión de registro, se prepara cuidadosamente la piel donde se colocarán los electrodos empleando para ello una pasta abrasiva (Nuprep) con el fin de reducir la impedancia electrodo-piel. Tras ello se colocan dos electrodos desechables de Ag/AgCl (3M red dot 2660) en la zona supraumbilical, con una separación de 8 cm como se indica en la *Figura 1*. También se coloca en cada una de las caderas un electrodo desechable de Ag/AgCl (3M red dot 2660) que sirven de electrodo de masa y electrodo de referencia. La adquisición de las señales se lleva a cabo mediante dos módulos diseñados ad-hoc por el grupo de investigación [10]. Dichos módulos proporcionan una ganancia de 2059 V/V en el ancho de banda pasante entre 0.1 y 150 Hz. Asimismo las señales de EHG son digitalizadas mediante un CAD con 24 bits de resolución y muestreadas a 500 Hz para posteriormente diezmarlas a una frecuencia final de 20 Hz.

A partir de estas señales monopolares M1 y M2, se obtiene una señal bipolar sobre la que se realizará el estudio (Bip = M1 - M2). Adicionalmente para cada sesión de registro se adquiere de forma simultánea el registro de TOCO, mediante la colocación de un tocodinamómetro en el abdomen (ver la *Figura 1*), cuya señal de salida es acondicionada mediante Corometric 170 de GE Medical Systems y transmitida al PC a través del puerto serie, siendo la frecuencia de muestreo 4 Hz.

2.2. Análisis de Datos

La mayoría de estudios sobre caracterización de señales electrohisterográficas se centran en el análisis de los segmentos de señal con EHG-burst asociada a las contracciones uterinas, desechando el tono basal asociado al estado de reposo del útero [8,11]. Estos estudios requieren de una segmentación generalmente manual de las contracciones. Este proceso requiere de una gran cantidad de tiempo y depende en gran medida del experto que realiza la segmentación, limitando la utilidad clínica de este tipo de técnicas [6]. Por el contrario, algunos autores han propuesto el análisis del registro completo de la señal electrohisterográfica como una alternativa menos laboriosa, puesto que únicamente requiere de la eliminación manual de tramos artefactados. En este estudio se ha propuesto realizar el análisis del registro completo que facilita el acercamiento del EHG a la práctica clínica. Cabe señalar que en el presente trabajo se han descartado de cada registro aquellos tramos que presentan una elevada presencia de artefactos o de la señal de respiración de la paciente.

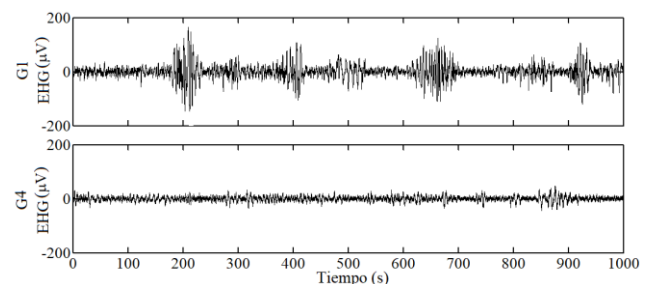


Figura 2. Registros de EHG correspondientes a pacientes con diferente tiempo al parto desde el momento del registro.

Posteriormente se han computado la entropía muestral [6] y el índice Lempel-Ziv [9] en el ancho de banda 0.1-4 Hz en ventanas móviles de 120 segundos con un solapamiento del 50%. A continuación se calcula el valor promedio de las distintas ventanas de análisis de cada registro.

Adicionalmente se ha estudiado la capacidad del índice Lempel-Ziv y la entropía muestral para discriminar entre los diferentes grupos establecidos en función del tiempo al parto, incluyendo la comparativa G1 vs G5, (parto en menos de 7 días vs parto en más de 7 días) empleando el test de comparación de medianas de Wilcoxon ($\alpha = 0.05$).

3. Resultados

En la Figura 3 se muestran dos registros de 1000 s dónde la traza superior corresponde a una paciente perteneciente al grupo G1 (TAP < 7 días), y la traza inferior pertenece a una paciente del grupo G4 (TAP > 30 días). Se pueden apreciar mayores valores de amplitud en el registro de la traza superior (más cercano al parto) frente al de registro más lejano al momento del parto. Sin embargo, no existen cambios únicamente en la amplitud de las señales y en la frecuencia de aparición de las contracciones, ya que algunos estudios han reportado una mayor organización y coordinación en las señales electrohisterográficas conforme se acerca el parto [5]. En la Tabla 2 se muestran valores obtenidos para la complejidad Lempel-Ziv y la entropía muestral en los diferentes grupos según el tiempo al parto. Se puede observar como para ambos parámetros los valores disminuyen al acercarse el momento del parto.

	Lempel-Ziv	Entropía Muestral
G1 (TAP < 7 días)	0.36 ± 0.05	2.17 ± 0.34
G2 (TAP [7-14[días)	0.38 ± 0.03	2.35 ± 0.20
G3 (TAP [14-30[días)	0.39 ± 0.07	2.14 ± 0.37
G4 (TAP > 30 días)	0.44 ± 0.07	2.32 ± 0.17
G5 (TAP > 7 días)	0.42 ± 0.07	2.28 ± 0.25

Tabla 2. Media y desviación típica de la entropía muestral e índice Lempel-Ziv de los distintos grupos.

	p-valor Lempel-Ziv	p-valor Entropía Muestral
G1 vs G2	0.1050	0.0321
G1 vs G3	0.0480	0.2153
G1 vs G4	0.0004	0.0673
G2 vs G3	0.2101	0.0362
G2 vs G4	0.0021	0.0612
G3 vs G4	0.0312	0.1022
G1 vs G5	0.0074	0.0882

Tabla 3. P-Valores obtenidos por los parámetros Lempel-Ziv y entropía muestral en las comparativas entre los diferentes grupos (G1: TAP <7 días; G2: TAP [7-14[días; G3: TAP [14-30[días; G4: TAP >30 días y G5: TAP >7 días).

Por otra parte, en la Tabla 3 se han incluido los p-valores resultantes de los test estadísticos realizados entre los diferentes grupos para ambos parámetros calculados. Se puede apreciar que la complejidad Lempel-Ziv presenta diferencias estadísticamente significativas en las comparativas entre todos los grupos excepto entre G1 vs G3 (parto <7 días vs parto [14-30[días). Las diferencias obtenidas por la complejidad Lempel-Ziv son más notables cuando se enfrentan grupos con mayor diferencia de tiempo al parto (G1 vs G4), sin embargo, estas diferencias se mantienen al agrupar todos los grupos con tiempo al parto mayor de siete días (G1 vs G5). Por su parte, la entropía muestral sólo es capaz de obtener diferencias significativas en dos de las comparativas.

4. Discusión

En este trabajo se ha caracterizado la evolución de la señal electrohisterográfica a lo largo de la gestación en pacientes con amenaza de parto prematuro mediante la complejidad Lempel-Ziv y se ha evaluado la capacidad discriminatoria de dicho parámetro entre los diferentes grupos en función del tiempo al parto.

Tanto la complejidad Lempel-Ziv como la entropía muestral muestran una tendencia decreciente conforme avanza la gestación y se acerca el parto. Este resultado coincide con otros autores que han utilizado la entropía muestral para la caracterización de la señal EHG [2,12]. Respecto a la complejidad Lempel-Ziv, Lemancewicz et al encontraron diferencias significativas en este parámetro al comparar los valores de pacientes que dieron a luz en más de siete días frente a aquellas que lo hicieron en menos [12]. Sin embargo, en dicho trabajo se reportan menores valores de este parámetro a medida que aumenta el tiempo al parto, siendo esta tendencia contraria a la obtenida en el presente trabajo. De acuerdo con la electrofisiología, la actividad eléctrica uterina se vuelve más organizada y sincronizada conforme avanza la gestación [5]. Por tanto, cabría esperar una tendencia decreciente en los valores de la complejidad Lempel-Ziv conforme progresa el embarazo tal como indica nuestro resultado, dado que menores valores de este parámetro implican una señal más regular y determinista. La discrepancia de nuestro resultado con el trabajo de Lemancewicz puede ser debido a distintos factores, como el diferente ancho de banda utilizado, el tamaño de ventana y frecuencia muestreo empleado (8192 muestras con una frecuencia de muestreo de 200 Hz) así como otras razones relacionadas con los criterios de inclusión/exclusión de señales artefactadas o que presentan interferencia respiratoria.

Sin embargo, a pesar de que los resultados muestran una tendencia análoga para la entropía muestral y la complejidad Lempel-Ziv, esta última presenta una mayor capacidad discriminatoria entre los distintos grupos que la entropía muestral. En concreto, para diferenciar las pacientes que dieron luz en menos de 7 días y las que no, sólo se ha obtenido diferencia estadísticamente significativa en la complejidad Lemple-Ziv y no en la entropía muestral. Los resultados obtenidos en la comparativa entre grupos evidencian que la capacidad discriminatoria de la entropía muestral es menor que la de

la complejidad Lempel-Ziv en condiciones de clínica habitual. Esto demuestra que la complejidad evaluada mediante Lempel-Ziv posee una mayor robustez para caracterizar la naturaleza no lineal de la señal de EHG incluso bajo efecto del fármaco Atosiban, puesto que los tocolíticos comúnmente administrados para frenar los síntomas de parto prematuro ya han demostrado su capacidad para afectar al contenido de la señal de EHG [13]. Este resultado sugiere que la complejidad Lempel-ziv podría aportar información relevante y robusta para la predicción del parto prematuro en condiciones clínicas habituales con un horizonte temporal de hasta 7 días. La combinación de este índice con otros parámetros temporales, espectrales y bivariantes podría conducir al diseño de un sistema experto para la predicción del parto prematuro en condiciones clínicas.

5. Conclusión

Aunque la complejidad Lempel-Ziv presenta tendencias similares a la entropía muestral en registros de EHG realizados en mujeres con amenaza de parto prematuro, ha demostrado una prometedora capacidad de discriminación entre diferentes grupos establecidos en función del tiempo al parto. Es especialmente destacable la capacidad para separar aquellas pacientes que alumbraron en menos de siete días de aquellas que lo hicieron en más. Esta capacidad y robustez frente al uso del tocolítico Atosiban facilitaría el desarrollo de sistemas de ayuda al diagnóstico en aplicaciones de parto prematuro, acercando el uso de las técnicas de EHG a la práctica clínica diaria.

Referencias

- [1] A.C. of O. and Gynecologists, ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor., *Obstet. Gynecol.* 119 (2012) 1308–1317.
- [2] S. Petrou, The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 112 (2005) 10–15.
- [3] E. Hadar, T. Biron-Shental, O. Gavish, O. Raban, Y. Yogev, A comparison between electrical uterine monitor, tocodynamometer and intra uterine pressure catheter for uterine activity in labor, *J. Matern. Neonatal Med.* 28 (2015) 1367–1374.
- [4] M. Hassan, J. Terrien, C. Muszynski, A. Alexandersson, C. Marque, B. Karlsson, Better pregnancy monitoring using nonlinear correlation analysis of external uterine electromyography, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 60 (2013) 1160–1166.
- [5] R.E. Garfield, W.L. Maner, Physiology and electrical activity of uterine contractions, *Semin. Cell Dev. Biol.* 18 (2007) 289–295.
- [6] G. Fele-Žorž, G. Kavšek, Ž. Novak-Antolič, F. Jager, 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.* 46 (2008) 911–922.
- [7] H. Maul, W.L. Maner, G. Olson, G.R. Saade, R.E. Garfield, Non-invasive transabdominal uterine electromyography correlates with the strength of intrauterine pressure and is predictive of labor and delivery., *J. Matern. Neonatal Med.* 15 (2004) 297–301.
- [8] D. Schlembach, W.L. Maner, R.E. Garfield, H. Maul, Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 144 (2009) 2–8.
- [9] M. Aboy, R. Hornero, D. Abásolo, D. Álvarez, Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53 (2006) 2282–2288.
- [10] Y. Ye-Lin, J.M. Bueno-Barrachina, G. Prats-boluda, R. Rodriguez de Sanabria, J. Garcia-Casado, Wireless sensor node for non-invasive high precision electrocardiographic signal acquisition based on a multi-ring electrode, *Measurement*. 97 (2017) 195–202.
- [11] W.L. Maner, R.E. Garfield, H. Maul, G. Olson, G. Saade, Predicting Term and Preterm Delivery With Transabdominal Uterine Electromyography, *Obstet. Gynecol.* 101 (2003) 1254–1260.
- [12] A. Lemancewicz, M. Borowska, P. Kuć, E. Jasińska, P. Laudański, T. Laudański, E. Oczeretko, Early diagnosis of threatened premature labor by electrohysterographic recordings - The use of digital signal processing, *Biocybern. Biomed. Eng.* 36 (2016) 302–307.
- [13] M.P.G.C. Vinken, C. Rabotti, M. Mischi, J.O.E.H. van Laar, S.G. Oei, Nifedipine-induced changes in the electrohysterogram of preterm contractions: feasibility in clinical practice., *Obstet. Gynecol. Int.* 2010 (2010) 325635.