

## Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Neonatos Prematuros y de Término

Fabio Augusto Selig, Emanuele Renata Tonolli, Érico Vinicius Campos Moreira da Silva, Moacir Fernandes de Godoy  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Varias publicaciones han demostrado la importancia del sistema nervioso autónomo por medio de los componentes simpático y parasimpático en el manejo de la interacción entre las diferentes partes del organismo humano. Esos estudios aplicaron técnicas lineales y no lineales (Teoría del Caos) de evaluación en diferentes situaciones, enfermedades y franjas etáreas, teniendo como herramienta la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).

**Objetivo:** Aplicar los conocimientos de las dinámicas lineal y no lineal en la evaluación de neonatos prematuros (NPT), analizando su VFC y comparándola con neonatos de término (NT) sanos.

**Métodos:** Cuarenta y ocho neonatos prematuros con diferentes edades gestacionales tuvieron captados sus latidos cardíacos con auxilio del equipamiento Polar Advanced S810i y su VFC obtenida por el registro de los intervalos RR. La VFC fue analizada en los dominios del tiempo (SDNN, RMSSD, SD1/SD2), de la frecuencia (VLF, LF, HF y la relación LF/HF) y del caos (TAU y su normalización [TAU(n)], Exponente de Lyapunov y Entropía). Los NPT fueron comparados con un grupo de 78 NT sanos y sin interurrencias perinatales con auxilio del test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

**Resultados:** Se detectó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para todas las variables estudiadas, tanto en el dominio del tiempo como en los de la frecuencia y del caos.

**Conclusión:** Neonatos prematuros exhiben comportamiento menos complejo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que neonatos de término, hecho comprobado en los dominios del tiempo, de la frecuencia y del caos. El estudio de la variabilidad cardíaca en ese grupo puede ser considerado una herramienta más en la evaluación de la maduración autonómica y, consecuentemente, de la progresión a eutrofia. (Arq Bras Cardiol 2011;96(6):443-449)

**Palabras clave:** Frecuencia cardíaca, recién nacido, dinámica no lineal.

### Introducción

A comienzos del siglo XX, el fisiólogo norteamericano Walter Bradford Cannon estableció el concepto de homeostasia cuyo significado consistía en la propiedad autorreguladora de un sistema u organismo de mantener su medio interno en estado estable a pesar de una compleja dinamicidad, en que la interacción de diversos componentes y su constante renovación mantienen el adecuado funcionamiento del organismo. Se sabe que los organismos biológicos son sistemas complejos y que, en regla general, tienen un comportamiento no lineal. Los sistemas complejos no lineales son encuadrados en una línea de pensamiento a la cual se convino en llamar Teoría del Caos.

El comportamiento caótico es característico de sistemas en los cuales, a pesar de la aparente aleatoriedad, existe un orden oculto, siendo dinámicos, deterministas, regidos por

ecuaciones no lineales y altamente sensibles a las condiciones iniciales. Esa no linealidad es esencial para la vida, pues es ella la que mantiene la homeostasia del organismo. Se puede, entonces, inferir que el comportamiento caótico, cuando está relacionado a los sistemas biológicos, indica funcionamiento adecuado, siendo, por lo tanto, relacionado a la salud, y no al contrario, como el concepto vernáculo del término caos podría sugerir.

Diferentemente del concepto de equilibrio, en el cual no ocurren interacciones, mantener la homeostasia significa mantener la estabilidad del organismo a lo largo del tiempo, siendo necesario para eso que haya pequeños cambios y adaptaciones a cada momento, aun tan sutiles que pasen inadvertidas. Cuanto más joven y sano es el individuo adulto, mayor es su capacidad de mantener la estabilidad. Uno de los elementos fundamentales para que ocurra esa estabilidad es el adecuado balance simpático-parasimpático. Diversos estudios en la literatura<sup>1,2</sup> demostraron que, cuanto más inadecuado es el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, más el organismo humano tiende a perder el comportamiento caótico tendiendo a la linealidad. Eso también parece ser válido para recién nacidos, especialmente en los prematuros, una vez que el sistema nervioso aun no está completamente maduro en ese grupo de individuos<sup>3</sup>.

**Correspondencia:** Moacir Fernandes de Godoy •

Rua Garabed Karabashian, 570 - Mansur Daud - 15070-600 - São José do Rio Preto, SP - Brasil

E-mail: moacirgodoy@cardiol.br, mfgodoy@netsite.com.br

Artículo recibido el 13/04/10; revisado recibido el 14/03/11; aceptado el 14/03/11.

El concepto actual de homeostasia, por lo tanto, se refiere a una tendencia del organismo a mantener una relativa regularidad en las funciones orgánicas, regulada por el sistema nervioso autónomo vía componentes simpático y parasimpático y bajo influencia de los diferentes sistemas (endócrino, cardiovascular etc) y del medio externo. Partiendo de esa premisa, cualquier parámetro fisiológico que pueda ser mapeado o registrado, como temperatura, presión arterial, estándar respiratorio o marcha, podría reflejar el mayor o menor grado de comportamiento caótico del organismo<sup>4</sup>. Uno de los parámetros más utilizados en la literatura para análisis del estándar caótico son las fluctuaciones espontáneas que pueden ser observadas en la frecuencia cardíaca, denominadas en conjunto de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Desde que la magnitud de esa fluctuación pudo ser medida, la VFC pudo, paralelamente, ser ampliamente estudiada y comparada por diferentes abordajes. Ella puede ser analizada bajo tres focos específicos, llamados dominios - del tiempo, de la frecuencia y del caos<sup>5,6</sup>.

Fueron por lo tanto objetivos de este estudio:

1. Caracterizar el estándar de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo, de la frecuencia y del caos en neonatos prematuros, y acompañar la evolución de ese estándar con la maduración del sistema nervioso autónomo;
2. Caracterizar las diferencias de comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de neonatos prematuros de acuerdo con la edad gestacional y comparativamente a un grupo de neonatos de término.

## Métodos

El estudio fue iniciado en el año 2005, después de su aprobación por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos, de la Institución. Después de explicación del estudio a los padres y/o responsables y firma del término de consentimiento aclarado, así como autorización de las jefaturas responsables por las unidades de terapia intensiva neonatal donde se realizaron las colectas de datos, fueron aplicados cuestionarios, obtenidos datos relevantes de la historia clínica y realizadas evaluaciones físicas para caracterización de los siguientes aspectos: identificación, sexo, tipo de parto (vaginal o cesárea), número de gestaciones maternas (individualizándose número de partos vaginales, cesáreas y abortos), edad gestacional al nacimiento por el método de Parkin<sup>7</sup>, peso de nacimiento y su caracterización en percentil del valor normal de acuerdo con la edad gestacional, peso en el momento de la evaluación, índice de APGAR<sup>8</sup> en el primer y quinto minutos, edad en días de vida en el momento de la evaluación, tipo de ventilación (espontánea, asistida con dispositivos de presión positiva o mecánica), fracción de oxígeno ofrecida y existencia y caracterización de comorbilidades.

Por los protocolos de diagnóstico de posibles causas para prematuridad en los servicios en donde la colecta de datos fue realizada, todos los neonatos prematuros fueron sometidos a exámenes de laboratorio de hemograma completo, proteína C reactiva y gasometría arterial en el momento de la primera evaluación de la variabilidad cardíaca. En las

evaluaciones subsecuentes, los exámenes solamente fueron realizados en la existencia de criterio clínico justificable. Esos datos fueron comparados a las comorbilidades, para obtención de parámetros numéricos de caracterización de procesos infecciosos y oxigenación/ventilación. El peso de nacimiento fue caracterizado de acuerdo con el sexo y la curva de crecimiento intrauterina<sup>9</sup>, siendo clasificado según ese percentil.

Para evaluación de la vigencia o no de proceso infeccioso activo, fueron utilizados el hemograma completo y la proteína C reactiva dentro del score hematológico de Rodwell<sup>10</sup>. El grado de compromiso pulmonar fue evaluado y comparado entre pacientes del mismo nivel, utilizando los parámetros de modo ventilatorio - espontáneo, oxígeno inhalatorio, ventilación no invasiva con presión positiva [CPAP] o ventilación mecánica - y gasometría arterial - pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> y saturación de O<sub>2</sub>.

## Análisis de la variabilidad cardíaca

La variabilidad cardíaca puede ser definida como la cantidad de fluctuaciones en el ritmo o frecuencia cardíaca en comparación al ritmo cardíaco medio, y puede ser una herramienta útil en la evaluación del sistema nervioso autónomo por sus componentes simpático y parasimpático y su balance, y de su reflejo en el sistema de control cardiorrespiratorio. La colecta de datos y el análisis de la variabilidad son de fácil realización, son no invasivas, y tienen buena reproductibilidad bajo circunstancias adecuadas.

Los datos electrocardiográficos (1.000 intervalos RR consecutivos) fueron captados digitalmente en un aparato POLAR ADVANCED S810i, ya validado para esa finalidad<sup>11,12</sup> y transferidos a una computadora para su análisis. La técnica de captación de los intervalos RR en neonatos prematuros puede ser facilitada adaptando el captador a electrodos comunes utilizados en monitoreo cardíaco según muestra la figura 1. Esos intervalos fueron filtrados digitalmente para eliminación de latidos prematuros y ruidos y, enseguida, reanalizados manualmente para exclusión de artefactos residuales. Solamente las series temporales con menos de 10% de artefactos fueron incluidas para análisis.

Las variables analizadas en el dominio del tiempo fueron el intervalo RR medio, la desviación-estándar entre latidos normales (SDNN), la raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias entre intervalos RR adyacentes (RMSDD) y la relación entre las desviaciones-estándar 1 y 2 obtenidos por el gráfico de Poincaré-Bendixson (SD1/SD2).

Para el dominio de la frecuencia, fueron utilizadas las variables muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF), así como la relación entre LF y HF.

La evaluación en el dominio del Caos utilizó las variables coeficiente de autocorrelación (TAU), exponente de Lyapunov (LE) y Entropía, ampliamente utilizados en la literatura para caracterización de comportamiento caótico en una gran variedad de situaciones clínicas. Como el coeficiente de autocorrelación depende directamente de la frecuencia cardíaca, se procedió a una corrección del TAU de acuerdo con esta, denominado coeficiente de TAU normalizado (TAU<sub>(n)</sub>).



Fig. 1 - Fijación del captador del Polar S810i en neonato prematuro con auxilio de electrodos comunes de monitoreo cardíaco.

### Análisis estadístico

Evaluaciones secuenciales en el mismo paciente fueron consideradas, para efectos estadísticos, como casos nuevos, no siendo realizada comparación evolutiva de cada individuo o intragrupo, pero sí entre las medianas del grupo como un todo con las medianas de un grupo de neonatos de término (GRUPO NT) utilizado como control. Para cálculo de las variables LE y Entropía se utilizaron, respectivamente, las dimensiones 3 y 10 con *delay* de 1 en ambos casos. La edad gestacional corregida fue obtenida multiplicando el resultado de la aplicación del método de Parkin por 7 (días de una semana), más el número de días real postparto.

Buscando mantener diferenciación entre los dos grandes grupos sometidos a comparación estadística, fueron excluidas del grupo prematuro las evaluaciones cuya edad corregida fuese igual o mayor a la edad de término (37 semanas, límite entre pre-término y término) menos 7 días (grupo prematuros - NPT).

Los datos del grupo de neonatos de término (NT) fueron obtenidos de un banco de datos específico perteneciente a un Grupo de Investigación sobre comportamiento complejo y no lineal en seres humanos. Los individuos de ese grupo nacieron todos después de la 37ª semana de gestación y fueron evaluados como máximo hasta el tercer día de vida, antes del alta hospitalaria, y ninguno de ellos presentaba comorbilidad.

Los cálculos estadísticos relacionados a las variables fueron realizados con auxilio de los programas CDA\_Pro, GraphPad InStat v. 3.06 y HRV analysis Software v. 1.1<sup>13</sup>. El test estadístico utilizado para comparación entre los grupos fue el test no paramétrico de Kruskal-Wallis con comparaciones múltiples. Se admitió error alfa de 5%, siendo considerados significativos valores de P menores o iguales a 0,05.

### Resultados

La comparación entre los grupos NPT y NT fue realizada en los dominios del tiempo, frecuencia y caos, buscando analizar si el nacimiento prematuro y, consecuentemente, la inmadurez de los sistemas simpático y parasimpático podrían influenciar directamente en el grado y en el tipo de comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de esos individuos.

El grupo NPT fue compuesto por 48 evaluaciones en 27 pacientes prematuros, 16 del sexo masculino y 11, del femenino. El neonato sometido a la obtención más precoz de datos tenía -69 (menos 69) días de vida, mientras que el más próximo al término tenía -9 (menos 9) días, media de -27,4 días de edad corregida. El peso medio de nacimiento fue de 1.476 g (770 g a 2.380 g), y en las evaluaciones subsecuentes fue de 1.463 g (765 g a 2.380 g). Esa diferencia se debe al hecho de que la mayoría de las evaluaciones fueron realizadas con pocos días de vida, período en el cual los NPT tienden a la pérdida de peso.

En relación a la obtención de datos por el equipamiento Polar, fueron despreciadas las muestras cuyo error (cantidad de artefactos) era mayor de 10%, siendo la media final igual a 3,53% (0,1% a 9,3%). Los intervalos RR fueron obtenidos en período entre 11,5 y 46,5 minutos (media de 26,0 min.), con una cantidad media total de 3.642 latidos (1.641 a 6.380 latidos). Para uniformidad comparativa siempre fueron analizadas series temporales con 1.000 intervalos RR.

Durante el tiempo de internación y, por lo tanto, durante el tiempo de captación de las muestras, dos neonatos prematuros evolucionaron para desenlace letal: el primero de ellos estaba en ventilación espontánea, con ictericia leve, falleciendo el quinto día de vida, horas después de colecta de datos de la segunda muestra, por broncoaspiración de leche seguida

por parada cardiorrespiratoria; el segundo óbito ocurrió en un recién nacido de muy bajo peso (al nacimiento 770 g) y evaluado ya en el primer día de vida, falleciendo en la segunda semana de vida por sepsis asociada a la propia prematuridad.

Fueron incluidas 78 evaluaciones de neonatos de término (NT) con edad gestacional mayor que 37 semanas, estando entre cero y tres días de vida (mediana de un día). Esas edades estimularon el establecimiento del ya mencionado grupo NPT, en la tentativa de mayor diferenciación de este con el grupo NT. El peso medio de ese grupo al nacimiento fue de 3.085 g (1.940 la 3.985 g).

De la misma forma que en la evaluación de los prematuros, la obtención de datos por el Polar desprecia muestras cuyo error (cantidad de artefactos) era mayor que 10%, siendo la media final igual a 4,1% (0,6% la 9,1%).

Los intervalos RR fueron obtenidos en período entre 9,0 y 14,0 minutos (media de 11,0 min.), con una cantidad media total de 1.499 latidos (1.038 a 2.084 latidos). Todas las variables en los diferentes dominios, así como sus respectivos valores, se encuentran en la tabla 1.

#### Evaluaciones en el dominio del tiempo

En el análisis en el dominio del tiempo fueron utilizados los parámetros RR medio y su desviación-estándar (conocido

con SDNN), variable esa presente en la mayoría de los trabajos publicados sobre el asunto. El parámetro raíz cuadrada de la media del cuadrado de los intervalos RR (RMSSD) también fue utilizado, para estimar la variabilidad de los intervalos RR en período corto de tiempo.

EL índice SDNN representa las actividades simpática y parasimpática. Ya el índice RMSSD representa solamente la actividad parasimpática. Por último, los intervalos fueron analizados con auxilio del Gráfico de Poincaré, en el cual dos latidos subsecuentes son correlacionados obteniéndose, de esa forma, los desviaciones-estándar de las variabilidades de corto plazo, SD1 (reflejando el sistema nervioso parasimpático) y de largo plazo, SD2 (relacionado al sistema nervioso simpático). Al dividir SD1 por SD2, se obtiene la relación del balance entre los dos sistemas (parasimpático/simpático).

Las variables RR medio, SDNN y RMSSD presentaron por el Test no paramétrico de Kruskal-Wallis con comparaciones múltiples diferencia estadísticamente significativa entre los grupos NT contra NPT ( $p < 0,0001$ ), ocurriendo lo mismo con la variable SD1/SD2 ( $p = 0,04$ ).

#### Evaluaciones en el dominio de la frecuencia

Fue utilizado el algoritmo transformador de Fourier para descomponer series secuenciales de intervalos RR en

Tabla 1 - Variables en los diferentes dominios y sus respectivos valores

		n	Media	DE	Máximo	CS	Mediana	CI	Mínimo
RMSSD (ms)	NPT	48	5,9	3,7	17,7	8,1	5,4	2,8	1,1
	RNT	78	11,1	6,8	38,7	14,3	9,5	5,9	2,9
RR MEDIO (ms)	NPT	48	411,2	53,3	640	434	402	381	335
	RNT	78	485,3	50,7	600	519,2	486	446,7	390
SDNN (ms)	NPT	48	13,8	6,8	31	17	14	9	2
	RNT	78	22,6	7,9	46	28	20,5	17	10
SD1/SD2	NPT	48	0,15	0,06	0,33	0,19	0,15	0,11	0,03
	RNT	78	0,19	0,09	0,58	0,24	0,18	0,12	0,07
LF (ms <sup>2</sup> )	NPT	48	47,9	53,7	256	65,7	35,5	10,7	0
	RNT	78	115,7	87,9	466	162,7	87,5	54,2	7
HF (ms <sup>2</sup> )	NPT	48	11,4	12,6	46	20	6,5	1,2	0
	RNT	78	33	34	216	49	19,5	10	2
LF/HF	NPT	48	7,6	6,7	35,5	9,3	5	3,6	1
	RNT	78	4,7	2,3	13,3	5,9	4,1	2,9	1,3
VLF (ms <sup>2</sup> )	NPT	48	47,3	50,7	245	63,2	27,5	14,2	1
	RNT	78	129,8	111,1	652	172,5	94,5	53	20
Entropía	NPT	48	0,4	0,1	0,7	0,5	0,5	0,4	0,2
	RNT	78	0,5	0,1	0,8	0,6	0,5	0,4	0,2
LE	NPT	48	0,6	0,1	1	0,7	0,5	0,4	0,2
	RNT	78	0,8	0,1	1	0,9	0,8	0,7	0,4
TAU <sub>(n)</sub>	NPT	48	30,3	27,7	99,5	47	21,9	7,1	2,4
	RNT	78	19,3	21,9	87,6	25,1	10,1	4,6	1,9

DE - desviación-estándar; CS - cuartil superior; CI - cuartil inferior; ms - milisegundos.



diferentes amplitudes y frecuencias, obteniéndose, de esa forma, los datos de VLF, LF (relacionado especialmente al comportamiento del sistema simpático) y HF (relacionado básicamente al sistema parasimpático).

El cálculo de la relación LF/HF es otra forma de establecer la relación entre los dos componentes del sistema nervioso autónomo, de esa vez indicando el balance simpático/parasimpático.

Las variables VLF, LF y HF presentaron, por el Test no paramétrico de Kruskal-Wallis con comparaciones múltiples, diferencia estadísticamente significativa entre los grupos NT contra NPT ( $p < 0,0001$ ), así como la variable LF/HF ( $p = 0,0149$ ).

### Evaluaciones en el dominio del caos

Las variables estudiadas en el dominio del caos fueron el Coeficiente de Autocorrelación (TAU) y su Normalización ( $TAU_{(n)}$ ), el exponente de Lyapunov (LE) y la Entropía.

Las variables Coeficiente de TAU,  $TAU_{(n)}$ , Exponente de Lyapunov y Entropía presentaron por el Test no paramétrico de Kruskal-Wallis con comparaciones múltiples diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NT contra NPT, respectivamente  $p = 0,0008$ ,  $p = 0,0008$ ,  $p < 0,0001$  y  $p = 0,0079$ .

### Discusión

Desde que se consideró su aplicabilidad al organismo humano, la evaluación de la dinámica no lineal de la variabilidad cardíaca ha sido utilizada para evaluación de salud en una serie de situaciones, como estratificación de riesgo en pacientes cardiológicos, por ejemplo<sup>14</sup>. A medida que esos ensayos se fueron concretando, cada vez más ha sido caracterizada la relación directa entre la mayor capacidad de adaptación del organismo a diferentes situaciones (gran variabilidad) con el binomio salud-enfermedad. La variabilidad cardíaca sería, por lo tanto, apenas uno de los reflejos resultantes de las diversas y complejas reacciones orgánicas simultáneas que ocurren en el todo, y cualquier situación que modifique el estado natural del organismo podría también alterar ese reflejo<sup>15</sup>.

Ciertamente, la edad tiene gran influencia sobre ese balance de los sistemas simpático y parasimpático, sabiéndose que cuanto mayor es la edad, menor es la variabilidad de la frecuencia cardíaca; o sea, las personas añosas presentan variabilidad claramente menor que los adultos jóvenes. Esa relación, sin embargo, se invierte cuando se va de los adultos jóvenes en dirección a los recién nacidos, teniendo estos variabilidad menor que los adultos jóvenes probablemente a consecuencia de un sistema nervioso autónomo aun no completamente desarrollado. Eso ha sido bien demostrado en la literatura, pero los datos relatando evaluaciones comparativas entre neonatos a término y prematuros son escasos, mayormente agregando evaluación en el dominio del caos (no lineal).

Considerando lo expuesto, sería correcto suponer que neonatos de término tengan estándar de comportamiento más caótico (o menos lineal) que los prematuros, ya que estos

últimos, además de no tener aun su balance de los sistemas simpático-parasimpático bien establecido, también pueden ser considerados "menos sanos" dentro del concepto de binomio salud-enfermedad. Esa lógica se explica de manera fácil, pues algún factor intrínseco o extrínseco obligatoriamente ocurrió para que se justifique el parto antes del considerado término, 37 semanas. Se espera también que diferentes franjas etáreas y la existencia o no de comorbilidades alteren los resultados de las variables usadas en la evaluación del estándar de comportamiento no lineal.

Se buscó entonces con este estudio aclarar si, por la inmadurez del sistema nervioso decurrente de la prematuridad, habría diferencia significativa entre el comportamiento caótico de aquellos dos grupos: neonatos de término y prematuros.

Como el grupo NT era formado por pacientes con edad de 1 hasta 3 días de vida y en razón de las limitaciones del método de Parkin (dado en semanas), el grupo NPT fue formado apenas por los casos con edad gestacional corregida menor que el término menos 7 días.

La variable de esencial importancia en el dominio del tiempo es la media de los intervalos RR, pues es a partir de su comparación con las fluctuaciones en los latidos cardíacos que los demás cálculos estadísticos son realizados. Las cuatro variables estudiadas en ese dominio - RR medio, SDNN, RMSSD y SD1/SD2 - demostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos NPT y NT. El RR medio fue significativamente superior en los NT, comparados con los NPT, así como el SDNN, que compara aquella media con sus fluctuaciones. El SDNN tiene mayor expresión cuando la colecta de datos es realizada en un período largo de tiempo, generalmente en 24 horas, pero, aun así, en este estudio, la VFC de los neonatos de término se mostró significativamente superior a la de los prematuros. Ya la raíz cuadrada de la media del cuadrado de los intervalos RR (RMSSD) expresa mejor esas fluctuaciones en período corto de tiempo. En esa variable, el resultado de las media y mediana fueron también significativamente superiores en los NT. Eso significa decir que los neonatos de término tuvieron mayores fluctuaciones de los latidos cardíacos en relación a su media en todas las variables en el dominio del tiempo y, por lo tanto, tuvieron mayor variabilidad.

Una de las maneras de comparar las variabilidades de corto y largo plazo es expresar esas dos manifestaciones gráficamente en un histograma compuesto por un determinado latido cardíaco en la ordenada y su antecesor en la abscisa, el llamado Gráfico de Poincaré. Cuando los puntos de ese gráfico se encuentran dispersos, significa que esa muestra es aleatoria (un latido tiene poca relación con otro). En las muestras que obedecen a un estándar caótico, el gráfico se presenta en el formato de una elipse o ramillete. De esa muestra gráfica se adquieren los valores de las desviaciones-estándar 1 y 2 (SD1 y SD2), que corresponden, respectivamente, a variabilidad cardíaca en corto plazo, reflejo del sistema nervioso parasimpático, y a largo plazo, reflejo del sistema nervioso simpático. Entonces, al dividir SD1 por SD2, se obtiene la relación entre esos dos sistemas. En números absolutos, los valores de SD1/SD2 fueron menores para los prematuros, si son comparados con los neonatos de término, significando mayor influencia del sistema nervioso simpático en aquel grupo.

La principal ventaja de evaluar muestras en el dominio de la frecuencia es que en la estratificación del análisis espectral de los intervalos RR es posible caracterizar oscilaciones específicas, depurándose la influencia de factores como la presión arterial y la ventilación, por ejemplo, que pueden influenciar la variabilidad cardíaca. El valor final en hertz es obtenido por la aplicación del algoritmo transformador de Fourier, que decompone series secuenciales de intervalos RR en diferentes amplitudes y frecuencias, siendo ese resultado dividido por la media del intervalo RR.

Dentro de la banda de la alta frecuencia, encima de 0,15 Hz, encontramos picos de onda que corresponden a la arritmia sinusal respiratoria. Los valores superiores de potencia HF de los NT (media de 33 ms<sup>2</sup>) si son comparados con NPT (11,4 ms<sup>2</sup>) podrían ser entonces explicados por el tipo de ventilación de los pacientes, ya que en el caso del grupo de término todos estaban en ventilación espontánea, contra 87,5% a 89% en los prematuros. La misma diferencia significativa ocurrió cuando se compararon NT y NPT en las bandas de baja y muy baja frecuencia, demostrando que la diferencia entre esos grupos es mayor que la causada apenas por “ruidos” intrínsecos (barorreceptores, termorreceptores etc).

En el dominio del caos, el coeficiente TAU autocorrelaciona latido con latido, analizando el número de latidos necesarios para que la autocorrelación caiga abajo del límite de 36%; o sea, cuantifica la regularidad de los latidos. Si esa caída es muy rápida, el individuo tiene comportamiento más aleatorio, al tiempo que, si es muy lenta, es más lineal. Por eso, además del TAU obtenido por los programas estadísticos, se procedió a una corrección de ese valor por la frecuencia cardíaca, partiéndose del principio de que cuanto mayor es ese valor, más rápido ocurrirá la caída del exponente.

Los valores de TAU corregidos por la frecuencia fueron designados de TAU Normalizado (TAU<sub>(n)</sub>), y en la comparación entre los pacientes estudiados demostró diferencia estadísticamente significativa entre los neonatos de término y los prematuros. Se demostró mayor lentitud en la caída de la curva y menor diferencia en la comparación latido a latido del grupo de prematuros en relación a los pacientes nacidos a término, o sea, mayor estándar lineal en el primero comparado al segundo.

El exponente de Lyapunov mide el “Efecto Mariposa”, o los cambios de los resultados finales en relación a las alteraciones de los datos iniciales, aunque esas sean muy pequeñas. Matemáticamente, cuanto más su resultado se aproxima de 1, mayor es el estándar caótico, y cuanto más próximo de cero, mayor es el estándar lineal. Usamos el menor valor de entrada en el programa CDA\_PRO que es D3/N1 (dimensión 3 y delay 1), que significa comparación secuencial de grupos de 3 RR consecutivos con intervalo de un latido entre cada grupo. Para el exponente de Lyapunov, NPT es significativamente diferente de NT, con  $p < 0,0001$ . Aun, al observarse valores absolutos, el grupo de los NT se aproximó más del valor de uno en el LE que los NPT; ese hecho se explica por la probable inmadurez del sistema nervioso autónomo de ese grupo, presentándose más lineal que el de término en termos comparativos.

Entropía es la energía gastada para producir trabajo. Cuanto más lineal el comportamiento del individuo, mayor su entropía

positiva, pues mayor es la pérdida irrecuperable de energía para el universo. Considerando, sin embargo, la entropía no como entropía-estado, sino como entropía-concepto, y con base en la Teoría de la Información (Entropía de Shannon), se extrae que en series temporales esa pérdida de energía equivaldría a la pérdida progresiva de la capacidad de adaptación; o sea, la pérdida de información hasta alcanzar el estándar más lineal posible - la muerte -, momento de Entropía positiva máxima. Matemáticamente, en el cálculo de la entropía de Shannon la señal es negativa; o sea, cuanto mayor es el valor de la entropía, más información y consecuentemente mayor adaptabilidad al medio ambiente.

En el análisis estadístico fueron utilizados los parámetros D10N1, que significan comparación secuencial de grupos de 10 RR consecutivos con intervalo de un latido entre cada grupo. La Entropía de los pacientes prematuros fue discreta pero estadísticamente menor que la de aquellos a término, demostrando que el primer grupo, por tener menor edad relativa, posee menor potencial biótico.

En relación a la comparación de datos epidemiológicos, parece obvio afirmar que, para que el parto prematuro haya ocurrido, la gestación tuvo algún tipo de intercurencia, en contraste con el grupo control formado exclusivamente por neonatos nacidos de término y sanos. Los motivos para la prematuridad del parto pueden ser varios como procesos infecciosos maternos, oligohidramnio o incontinencia de cuello uterino, por ejemplo. Se procuró, por lo tanto, con la obtención de los datos epidemiológicos, caracterizar el motivo de la prematuridad, así como posibles factores postnatales que actuasen como comorbilidades. Son esas diferentes causas de prematuridad que explican pesos de nacimiento tan diferentes para neonatos con la misma edad gestacional, pero esa variable no se mostró estadísticamente significativa en la comparación entre los prematuros. Los demás datos epidemiológicos, en especial el tipo de ventilación y la presencia de escore hematológico de infección, no pudieron ser mejor evaluados porque no son datos evolutivos como la edad.

Por fin, la colecta de datos reveló dos pacientes que fueron a óbito. Las circunstancias que envolvieron esos desenlaces letales fueron bastante diferentes. Uno de los pacientes fue sometido a su segunda evaluación en el quinto día de vida, fuera de la incubadora con calefacción, sin infección y con alimentación plena por vía oral. Algunas horas después de esa evaluación, presentó parada cardiorrespiratoria súbita después de mamar, siendo encontrada leche en la vía aérea durante procedimiento de intubación orotraqueal. Para ese caso, el valor de SDNN fue de 25, mucho más próximo de la media de los NT (22,6) que de NPT (13,8). El mismo estándar ocurrió para TAU<sub>(n)</sub>, con valor de 9,4, que es relativamente bajo y más compatible con el grupo NT que tuvo media de 19,3 que con el grupo NPT con media de 30,3. Esos datos pueden significar que el evento que implicó el óbito de ese paciente fue accidental, pues su VFC y su estándar caótico se aproximaban de los neonatos de término<sup>16</sup>.

El segundo óbito ocurrió en el paciente más prematuro y de menor peso de la muestra. La única evaluación fue realizada en el primer día de vida, y demostró SDNN de 15 y TAU<sub>(n)</sub> de 31,6. Al contrario de lo expuesto antes, la comparación

de esos valores con los obtenidos en las medias de los grupos NT y NPT aproxima ese caso mucho más de los prematuros y de la linealidad, que del estándar caótico. Ese paciente tuvo evolución insatisfactoria, con la propia prematuridad aliada a la septicemia, llevando al desenlace letal, sugiriendo el potencial clínico-diagnóstico de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

### Conclusiones

Neonatos prematuros exhiben comportamiento menos complejo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que neonatos de término, hecho comprobado en los dominios del tiempo, de la frecuencia y del caos. Eso debe ser interpretado como indicativo de menor desarrollo neurológico, hecho ese que fue independiente de la edad gestacional corregida, pues los prematuros presentaron variabilidad significativamente menor que los recién nacidos normales. El estudio de la variabilidad cardíaca en ese grupo puede ser considerado como una herramienta más en la evaluación de la maduración autonómica y consecuentemente de la progresión para eutrofia. Estudios posteriores podrán detectar a partir de que edad los

prematuros alcanzan el desarrollo encontrado en un recién nacido a término.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Marciali Gonçalves Fonseca da Silva por la cesión de la foto ilustrativa de la captación de serie temporal electrocardiográfica, con adaptación del equipamiento Polar, en recién nacidos prematuros.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Fabio Augusto Selig, por la *Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto*.

### Referencias

1. Varela M, Jimenez L, Farina R. Complexity analysis of the temperature curve: new information from body temperature. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(3-4):230-7.
2. Pikkujämsä SM, Mäkilä TH, Sourander LB, Riihinen IJ, Puukka P, Skyttä J, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. 1999;100(4):393-9.
3. Finley JP, Nugent ST, Hellenbrand W. Heart-rate variability in children: spectral analysis of developmental changes between 5 and 24 years. *Can J Physiol Pharmacol*. 1987;65(10):2048-52.
4. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
5. Huikuri HV, Mäkilä TH, Perkiomäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003;36(Suppl):95-9.
6. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med*. 1993;118(6):436-47.
7. Parkin JM, Hey EN, Clowes JS. Rapid assessment of gestational age at birth. *Arch Dis Child*. 1976;51(4):259-63.
8. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260-7.
9. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro MF. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):624-32.
10. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112(5):761-7.
11. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(5):887-93.
12. Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):854-9.
13. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2004;76(1):73-81.
14. Takakura IT. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do caos como preditora de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. [Dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2007.
15. Natarajan K, Acharya UR, Alias F, Tiboleng T, Puthusserypady SK. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *Biomed Eng Online*. 2004;16:3(1):7.
16. Wilson AJ, Stevens V, Franks CI, Alexander J, Southall DP. Respiratory and heart rate patterns in infants destined to be victims of sudden infant death syndrome: average rates and their variability measured over 24 hours. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6467):497-501.