

---

---

# METODOS DE MEDIDA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL Y NEONATAL

---

---

- REVISION BIBLIOGRAFICA
  - COMPARACION DE CARACTERISTICAS
  - PERSPECTIVAS Y UNIFICACION
- 
- 

ING. FRANCO SIMINI

---

---

BIBLIOTECA  
CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA  
Y DESARROLLO HUMANO (CLAP)  
MONTEVIDEO - URUGUAY  
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

---

---

CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA Y DESARROLLO HUMANO  
(CLAP) CASILLA DE CORREO 627, MONTEVIDEO, URUGUAY.

---

---



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD (O. P. S.)  
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (O. M. S.)

---

---

METODOS DE MEDIDA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA  
CARDIACA FETAL Y NEONATAL

Ingeniero Franco Simini

CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA Y DESARROLLO  
HUMANO

CLAP - OPS/OMS

Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud

Publicación Científica N° 902

Noviembre, 1980

Pub. Cient. CLAP-902-80

El autor agradece:

Al Prof. Dr. Roberto Caldeyro-Barcia,

por el constante apoyo y la alentadora confianza, sin los  
cuales este trabajo no se hubiera podido realizar.

Al Dr. Fernando Nieto,

por los útiles comentarios que le hiciera durante la  
redacción de este trabajo.

A los Dres. Gustavo Ballejo y Paul Estol,

por las discusiones mantenidas con ellos y por la oportuna  
información bibliográfica.

I N D I C E

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	1.
II. DEFINICIONES	2
1. Monitoreo cardíaco	
2. Señales cardíacas	
3. Sucesiones y señales deducidas de la señal cardíaca	
III. REVISION DE LOS METODOS DE EVALUACION DE LA VARIABILIDAD	8
1. Medidas directas	
2. Medidas estadísticas	
3. Medidas espectrales	
4. Medidas de autocorrelación	
IV. CARACTERISTICAS COMPARADAS DE LOS METODOS DE EVALUACION DE LA VARIABILIDAD	18
1. Sucesiones de intervalos y sucesiones de frecuencias instantáneas	
2. Las apreciaciones visuales	
3. Los índices estadísticos	
4. Las relaciones temporales	
V. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD	24
1. Definición de los fenómenos a estudiar	
2. Técnicas y tecnología	
3. Propuesta de unificación	
VI. BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION

La auscultación del feto ha proporcionado siempre uno de los pocos parámetros accesibles para la determinación del bienestar fetal: la Frecuencia Cardíaca Fetal (FCF).

En realidad, los latidos cardíacos no están separados por intervalos de tiempo iguales sino que existen diferencias de un intervalo al siguiente y a lo largo de todos los intervalos observados (Figura 1).

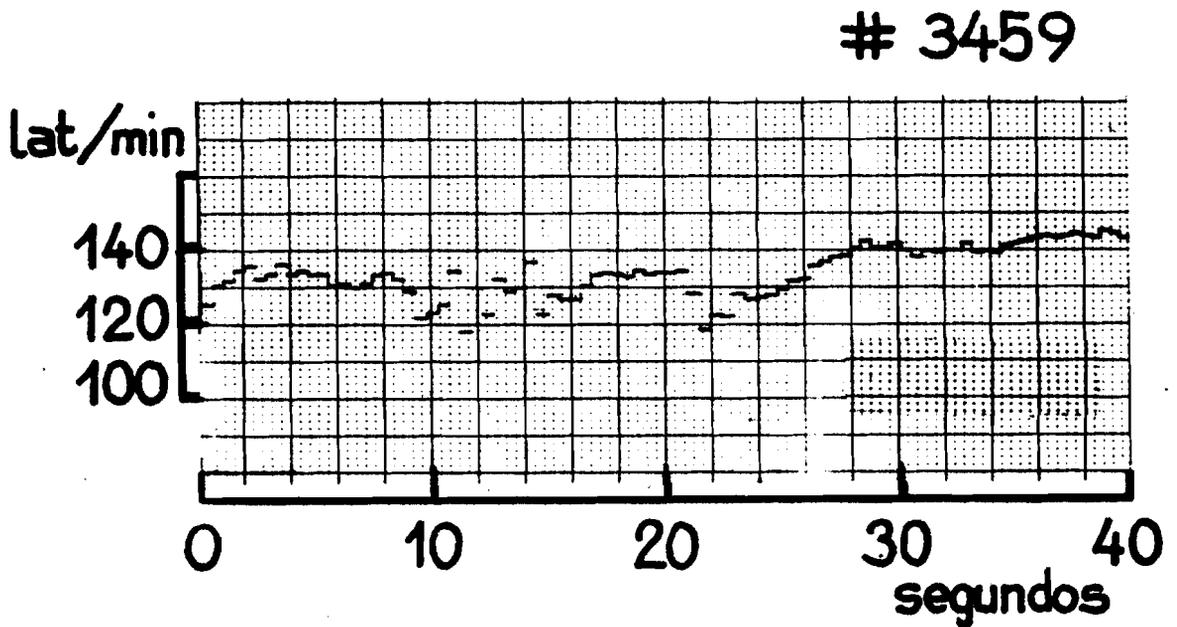


Figura 1.- Registro de frecuencia cardíaca fetal instantánea: se aprecia la variabilidad de la frecuencia cardíaca instantánea.

La deducción habitual del "pulso" refleja el promedio de los intervalos entre latidos durante el tiempo considerado (15 s. ó 1 min.). La disponibilidad de aparatos que registren los intervalos de tiempo entre cada par de latidos (de donde se deduce la frecuencia cardíaca instantánea) ha permitido observar este fenómeno que ha sido llamado variabilidad de la frecuencia instantánea.

La variabilidad observada es tanto mayor cuanto más amplias y/o más frecuentes son las variaciones de duración del tiempo entre latidos a lo largo de los intervalos registrados. Estas variaciones tienen un carácter irregular y podrían reflejar el equilibrio dinámico entre una tendencia aceleradora (simpático) y una tendencia desaceleradora (parasimpático) del marcapaso cardíaco (2, 14, 64). En el período perinatal existen cuadros clínicos que pueden asociarse con modificaciones de los patrones normales de variabilidad (10, 31).

En este trabajo se presentan los distintos métodos de evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca instantánea propuestos en los últimos 25 años.

Las correlaciones clínicas de las medidas no serán presentadas por exceder los límites propuestos.

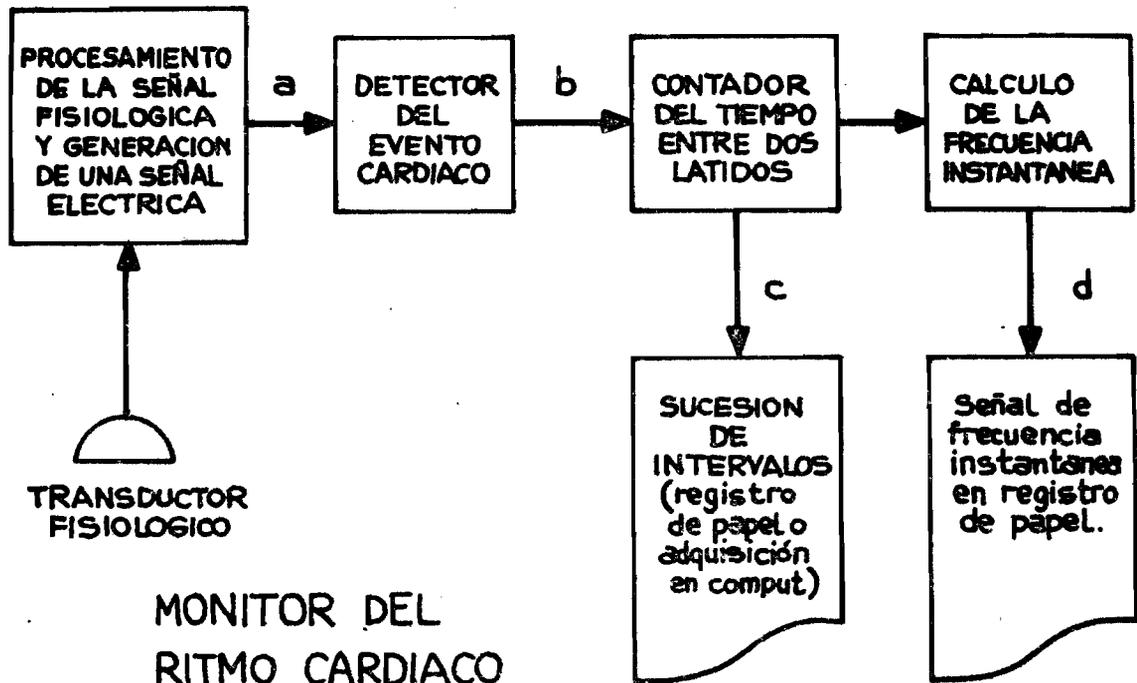
## II. DEFINICIONES

Para una mayor comprensión de los capítulos siguientes, se presentan algunas definiciones de términos vinculados con el estudio de la variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

### 1) Monitoreo cardíaco

El monitoreo cardíaco consiste en registrar, en forma continua, el tiempo que separa dos latidos cardíacos consecutivos, expresando generalmente dicho tiempo en unidades de frecuencia instantánea (latidos/min.).

La Figura 2 presenta los bloques lógicos de las funciones que cumple un monitor tipo. La señal cardíaca monitorizada (electrocardiograma, fonocardiograma, etc.) es captada por un transductor fisiológico (electrodos, micrófonos, etc.) y procesada; luego pasa por un detector de eventos cardíacos. Finalmente, un contador mide el tiempo entre latidos y otro circuito deduce de él la frecuencia instantánea (FI). La presentación externa (registro de papel, memoria de computadora, cinta magnética) puede hacerse con la señal en (c) (sucesión de intervalos entre latidos) (ver Figura 4c) como también y más frecuentemente con la señal en (d) (señal de FI) (ver Figura 4d).



CLAP - OPS/OMS  
137-8 s. 1-11  
Simini

Figura 2. - Bloques funcionales de un monitor de ritmo cardíaco.

## 2) Señales cardíacas

Las señales cardíacas que han sido detectadas con el fin de monitorizar el feto son el electrocardiograma directo (FECG) y abdominal (aFECG), el fonocardiograma (FPCG), el ultrasonograma por efecto Doppler (FSCG) y el magnetocardiograma (FMCG). No todas estas señales son utilizables, en el estado actual de la técnica, para el estudio pormenorizado de la variabilidad (62).

### 2.1 El ECG fetal (registro directo)

El FECG constituye la mejor señal desde el punto de vista técnico para el monitoreo del ritmo cardíaco fetal. La relación señal/ruido es alta (registro "limpio") (Figura 3a) lo que permite medir el tiempo entre los picos de las ondas R con una precisión mejor del 1% (50). El acceso a esta señal es posible solamente después de la rotura de las membranas (excluyendo el electrodo transabdominal) e implica cierta agresión al feto (53, 56).

### 2.2 Fonocardiograma Fetal

El FPCG puede ser registrado ni bien sea posible la auscultación directa de los ruidos cardíacos (48). El micrófono apoyado sobre el abdomen materno lo más cerca posible del corazón fetal recoge ruidos de muy diverso origen (cardíaco-fetales, ambientales, de movimientos, el pulso materno); el empleo de filtros permite obtener señales del tipo de la Figura 3c.

El detector de eventos cardíacos puede ser disparado alternativamente por los dos ruidos cardíacos introduciendo una variabilidad artificial (60, 62). El registro de origen fonocardiográfico, si bien puede ser de gran valor en la rutina de la clínica de bajo riesgo (52), no reúne las características de continuidad y precisión de la información necesarias para la evaluación de la variabilidad en períodos muy cortos (pocos latidos).

FECG



FSCG

VARIOS EVENTOS  
EN UN CICLO



FPCG

DOS RUIDOS  
CARDIACOS  
POR CICLO



FMCG

UN PULSO  
POR CICLO

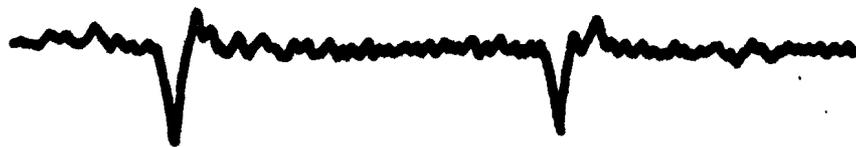


Figura 3.- Señales cardíacas: a) electrocardiograma fetal FECG  
b) señal ultrasonográfica (efecto Doppler) FSCG  
c) fonocardiograma fetal FPCG  
d) magnetocardiograma fetal FMCG

#### 2.4 Magnetocardiograma Fetal.

El magnetocardiograma fetal (FMCG) fue propuesto por el grupo finlandés (Ahopelto, Kariniemi, Hukkinen) en 1974 (22) para obtener información no invasiva sobre el ritmo cardíaco.

El FMCG tiene la ventaja de no precisar electrodos de contacto y no sufre la disminución de amplitud entre las semanas 27 y 32 característica del aFECG. Sin embargo, la obtención del FMCG implica la ausencia de campos magnéticos ambientales y depende de la posición del feto respecto al detector. La precisión de detección puede llegar a ser muy buena (1%) (Figura 3d) y, si bien el método es alentador, no ha dejado todavía la etapa experimental (24).

#### 2.5 Ultrasonograma Fetal

La señal ultrasonográfica registra los cambios de frecuencia del ultrasonido provocados por el efecto Doppler (Figura 3b). Durante el ciclo cardíaco existen varios eventos detectables acompañados por ruido. Como para el FPCG puede registrarse una variabilidad artificial al tomar el detector eventos distintos como referencia para cada ciclo (60, 62) y solo algunas técnicas recientes (19) tienden a eliminar esta incertidumbre. El monitoreo fetal con ultrasonidos permite la evaluación de la actividad cardíaca fetal durante el embarazo, mientras se discuten los posibles efectos dañinos de la irradiación (61).

### 3) Sucesiones y señales deducidas de la señal cardíaca

#### 3.1 Señal de pulsos cardíacos

Señal eléctrica que presenta una variación brusca y de corta duración seguida de una vuelta al nivel original en correspondencia de cada complejo QRS del electrocardiograma (Figura 4b). El circuito electrónico que genera la señal de pulsos cardíacos a partir del ECG se llama "detector de QRS" (Figura 2b).

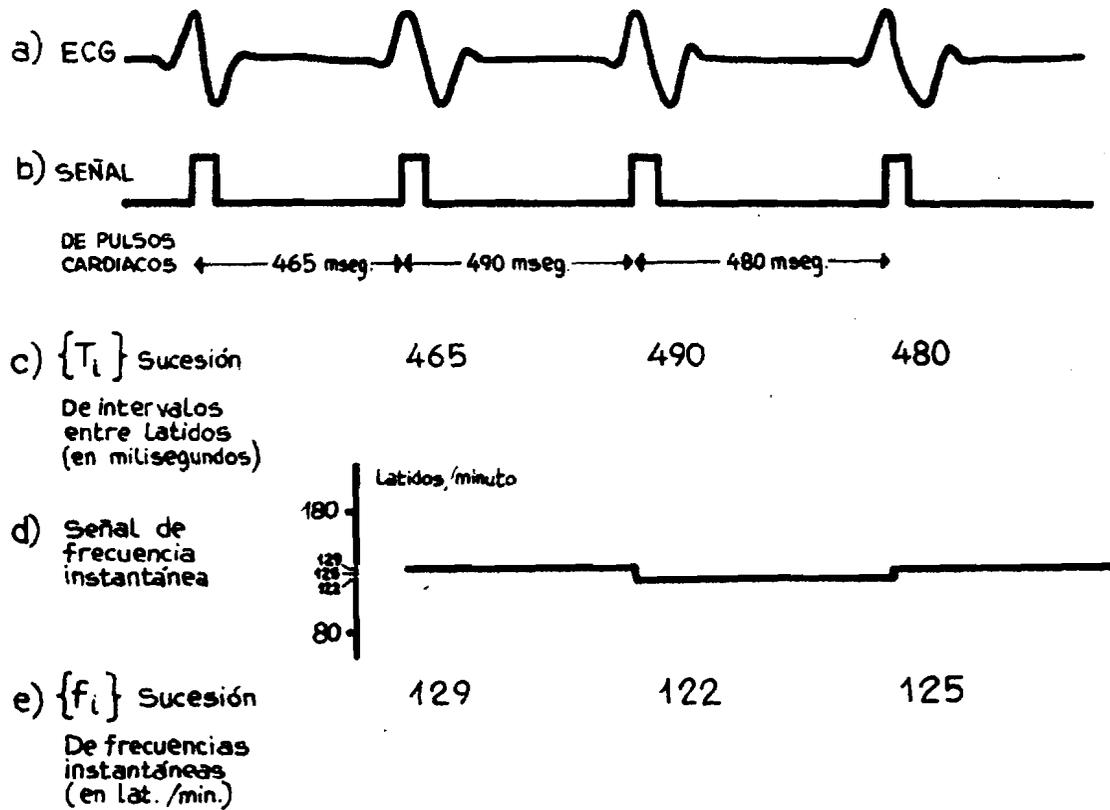


Figura 4. - Señales y sucesiones deducidas del electrocardiograma (ECG)

### 3.2 Sucesión de intervalos entre latidos

Sucesión de números que representan los tiempos transcurridos entre dos latidos (entre dos pulsos de la señal de pulsos cardíacos) (Figura 4c). Los elementos de esta sucesión se expresan en milisegundos. Esta sucesión se puede deducir midiendo con una regla los tiempos entre complejos QRS sobre el papel de ECG; se puede generar con un contador digital de tiempos (Figura 2c) o con un sistema de computación, ambos alimentados con la señal de pulsos cardíacos.

### 3.3 Señal de frecuencia instantánea

Señal eléctrica deducida de la sucesión de intervalos generando, con un circuito o programa de computadora, la inversa ( $1/T_i$ ) de cada tiempo entre latidos. Su lectura se hace en el registro de papel en "latidos/minuto". Esta señal de Frecuencia Instantánea (FI) (Figura 4d) es la que muestran la mayoría de los monitores fetales y neonatales (Figura 2d) y fue históricamente la primera en ser estudiada como índice del estado del feto. Es esta señal la que presenta los "dips", las "desaceleraciones" y otras morfologías descritas en la literatura (2).

### 3.4 Sucesión de frecuencias instantáneas

Sucesión de números correspondientes a cada nivel asumido por la señal eléctrica de FI. Su unidad es también el latido/minuto y es representada en la Figura 4c.

### 3.5 Valor medio de una señal o sucesión

Es la media aritmética de los valores asumidos por una de las señales o sucesiones definidas anteriormente durante un período determinado (por ejemplo, 2 latidos, 30 segundos, 512 latidos, etc.). En particular, la inversa del valor medio de la sucesión de intervalos entre latidos (Figura 4c) es la frecuencia cardíaca basal referida al período considerado.

## III. REVISION DE LOS METODOS DE EVALUACION DE LA VARIABILIDAD

### 1) Medidas directas

Las primeras evaluaciones de variabilidad (1, 2, 3, 10, 16, 39, 59) en registros de FCF fueron de carácter visual.

Hellman y colaboradores (39) observaron variaciones en registros fonocardiográficos de FCF en 1958; las ondas monofásicas vistas tenían duraciones

de entre 5 y 20 segundos y amplitudes de 4 a 20 latidos/minuto.

Swartwout y colaboradores (59) describen, en 1961, diferentes tipos de variabilidad de los registros de FCF durante el embarazo. Clasifican las frecuencias de repetición en tres tipos: de 4 a 35 ciclos por minuto, 3 a 5 ciclos por minuto y ciclos de 3 a 4 minutos de duración.

Caldeyro-Barcia y colaboradores (1) definieron, en 1964, como "oscilaciones rítmicas", el fenómeno constituido por ondas de hasta 15 latidos por minuto de amplitud que se repiten de 2 a 6 veces en un minuto; también observaron "variaciones lentas" de varios minutos de duración. La distinción entre fenómenos rápidos y lentos buscaba reflejar los efectos en la frecuencia cardíaca de distintos mecanismos fisiológicos. En los estudios citados (1, 2, 10) se definen también otros eventos (ascensos, espigas, "dips", etc.) con su interpretación fisiopatológica que no describen sin embargo la variabilidad al ser fenómenos esporádicos algunos y otros estrechamente correlacionados con las contracciones uterinas.

Hammacher y colaboradores (3) clasificaron los registros de frecuencia en cuanto a su variabilidad según la amplitud y la frecuencia de las oscilaciones visibles en el trazado (Tabla I).

Hon clasificó la variabilidad de los registros de acuerdo a la amplitud de las irregularidades observadas (Tabla I); define las irregularidades que se repiten de 3 a 5 veces por minuto como la variabilidad de período corto en 1969 (16) y en 1975 las mismas irregularidades (de 2 a 6 por minuto) son clasificadas por Hon como variabilidad de período largo (31), habiendo introducido el concepto de variabilidad latido a latido (beat - to - beat) que pasa a ser la variabilidad de período corto.

## METODOS VISUALES DE EVALUACION DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA INSTANTANEA

		"CICLOS" DE REPETICION	AMPLITUD
Hellman (39)	1958	de 5 s. a 20s.	de 4 a 20 lat/min.
Swartwout (59)	1961	1. de 2 s. a 4s. 2. de 12s. a 20s. 3. de 3 min. a 4 min.	
Coldeyro-Barcia(1)	1964	1. de 10 s. a 30s. 2. varios minutos	hasta 15 lat/min.
Hammacher (3)	1969	1. más de 30 s. 2. de 10s. a 30s. 3. menos de 10s.	0. menos de 5 lat/min 1. de 5 a 10 " 2. de 10 a 25 " 3. más de 25 "
Hon (16)	1969	de 12 s a 20 s.	1. ninguna visible 2. menos del 3% F.basal 3. de 4% a 9% " 4. de 10% a 15% " 5. más de 15% "
Hon (31)	1975	de 10s. a 30s.	1. de 0 a 2 lat/min 2. de 3 a 5 " 3. de 6 a 10 " 4 de 11 a 25 " 5 más de 25 "
Roemer (32)	1977	de 5 s. a 60s.	clasif. de Hammacher

Roemer y colaboradores (33, 73) evalúan la variabilidad de un registro de FCF contando los picos visibles en 1 minuto. Los resultados estadísticos basados sobre tales medidas directas pueden ser comparados fácilmente con los registros observados en la práctica diaria.

La evaluación del sufrimiento fetal se hace observando el registro de papel buscando aquellos eventos calificados como patológicos ("dips II", desaceleraciones, etc.). La variabilidad de la FCF no es cuantificada rigurosamente y su valor en el monitoreo se limita al hecho de que su ausencia es considerada de mal pronóstico (10, 11, 14).

## 2) Medidas estadísticas

En la década del 70 varios investigadores propusieron medidas cuantitativas de la variabilidad de tipo estadístico o frecuencial (espectros de potencia, correlogramas) en el intento de objetivización y de rigurosidad de la evaluación. La distinción entre variabilidad de período corto ("short term variability", "beat to beat variability" (16) ) y la variabilidad de período largo ("long term variability", "overall variability" (69) ) se mantiene vigente en casi todos los autores, sin que esté bien definido el límite entre los dos tipos.

Las medidas estadísticas de variabilidad se llevan a cabo mediante una serie de operaciones comunes a todos los métodos:

a) se aísla un fragmento de registro de la señal que se decide estudiar (frecuencia cardíaca, sucesión de intervalos, etc.) cuyo largo debe satisfacer a dos requerimientos antagónicos; por un lado debe ser suficientemente corto como para representar un estado "estable" del feto o del recién nacido, por el otro, debe ser suficientemente largo como para conferir una aceptable validez estadística

a los parámetros calculados y para incluir, por lo menos, un ciclo de las variaciones más lentas a detectar.

En la literatura se encuentran definiciones de parámetros basados en largos de registro desde 30 segundos hasta 15 minutos.

b) de la señal original de pulsos cardíacos (Figura 4b) se deduce una nueva sucesión que caracteriza mejor el fenómeno que se quiere medir. Por ejemplo, para evaluar la variabilidad latido a latido, algunos autores propusieron considerar la sucesión constituida por las diferencias entre valores adyacentes de la sucesión de FI. Hay muchas sucesiones deducidas posibles (Tabla II) y su elección es determinada por el tipo de variabilidad (corta o larga) a evaluar, por las unidades elegidas (latidos/min. ó milisegundos) y por el parámetro estadístico a calcular sobre la serie deducida.

c) Finalmente, se evalúa un parámetro estadístico sobre la población constituida por los elementos de la serie deducida. Ejemplos de parámetros estadísticos (Tabla II) son la media, el desvío estándar, el coeficiente de variación, el rango y un percentil determinado. El parámetro estadístico cuantifica generalmente la dispersión de los elementos de la población como índice de variabilidad.

En la Tabla II se presenta un resumen de las características de los índices estadísticos de variabilidad publicados.

METODOS DE EVALUACION ESTADISTICA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA INSTANTANEA

AUTORES	AÑO	TIEMPO DE ANALISIS	VARIABILIDAD DE PERIODO CORTO		VARIABILIDAD DE PERIODO LARGO	
			SUCESION DEDUCIDA	ESTADISTICO	SUCESION DEDUCIDA	ESTADISTICO
De Hoan (4)	1971	512 latidos	$\arctg \frac{T_i}{T_{i-1}}$	DE	$\sqrt{T_i^2 + T_{i-1}^2}$	DE
Ruttgers (25)	1972	1 min	-	-	$f_i$	RANGO
Yeh (5)	1973	30 s.	$\frac{T_i - T_{i-1}}{T_i + T_{i-1}}$	DE	$T_i$	CV
Trierweiler (18)	1976	2 min	-	-	$f_i$	RANGO
Dalton (15)	1976	30 s	$\frac{1}{2}  T_i - T_{i-1} $	Media	$T_i$	DE
Heilbron-Laros(6)	1977	30s-15min.	$T_i ; T_{i-1}$	$\sqrt{\frac{\text{var} - \text{cov}}{2}}$	$T_i ; T_{i-1}$	$\sqrt{\frac{\text{var} + \text{cov}}{2}}$
Modanlou (8)	1977	1 min	$ f_i - f_{i-1} $	Media	-	-
Comercial (9)	1977	512 latidos	$ T_i - T_{i-1} $	Media	$T_i$	RANGO
Organ (27)	1978	30s.	$ f_i - f_{i-1} $	Media	$f_i$	DE
Kero (63)	1978	500 latidos	$T_i - T_{i-1}$	DE, $\frac{DE}{T_i}$	$T_i$	DE, CV
Wheeler (28)	1979	256 latidos	$T_i - T_{i-1}$	DE	$T_i$	DE
Junge (57)	1979	1 min.	$ X_i - X'_i $	Media	$ X'_i - \bar{X}_i $	Media
GLück (34)	1979	30s-1min.	$ f_i - \hat{f} $	MEDIA POR UN. DE TIEMPO	-	-
Henry (72)	1979	10 min.	-	-	$f_i$	P <sub>90</sub> -P <sub>5</sub>
Mazza (70)	1980	1 latido	$ T_i - T_{i-1} $	Media	-	-
Cabal (29)	1980	2 min.	$ T_i - T_{i-1} $	P <sub>95</sub>	$T_i$	RANGO
Van Geijn (66)	1980	30s.	$\frac{T_i - T_{i-1}}{(T_i - 320)^{3/2}}$	P <sub>75</sub> - P <sub>25</sub>	$\sqrt{\frac{T_i^2 + T_{i-1}^2}{2}}$	P <sub>75</sub> - P <sub>25</sub>

$T_i$ : Tiempo entre 2 latidos ;  $f_i = 1/T_i$  ;  $\bar{T}_i = \frac{1}{2} (T_i + T_{i-1})$  ;  $\hat{f}$ : Ajuste de las  $f_i$  por mínimos cuadrados ;  $X_i$ : Muestra de la señal de FI ;  $X'_i$ : Muestra luego del filtrado ;  $\bar{X}_i$ : Media de las  $X_i$  ; DE = Desvío Estandar ; CV: Coeficiente de Variación ; var: Varianza ; cov: covarianza ; P<sub>95</sub>: Percentil 95

Tabla II

3) Medidas espectrales

Consideremos una señal cuya forma de onda sea una senoide pura de frecuencia  $F_0$  (Figura 5). Imaginemos otras señales sinusoidales de frecuencia el doble, el triple y más veces la frecuencia  $F_0$  llamada fundamental. La suma de todas estas señales es una señal (Figura 5) de forma irregular que se repite con una frecuencia  $F_0$ .

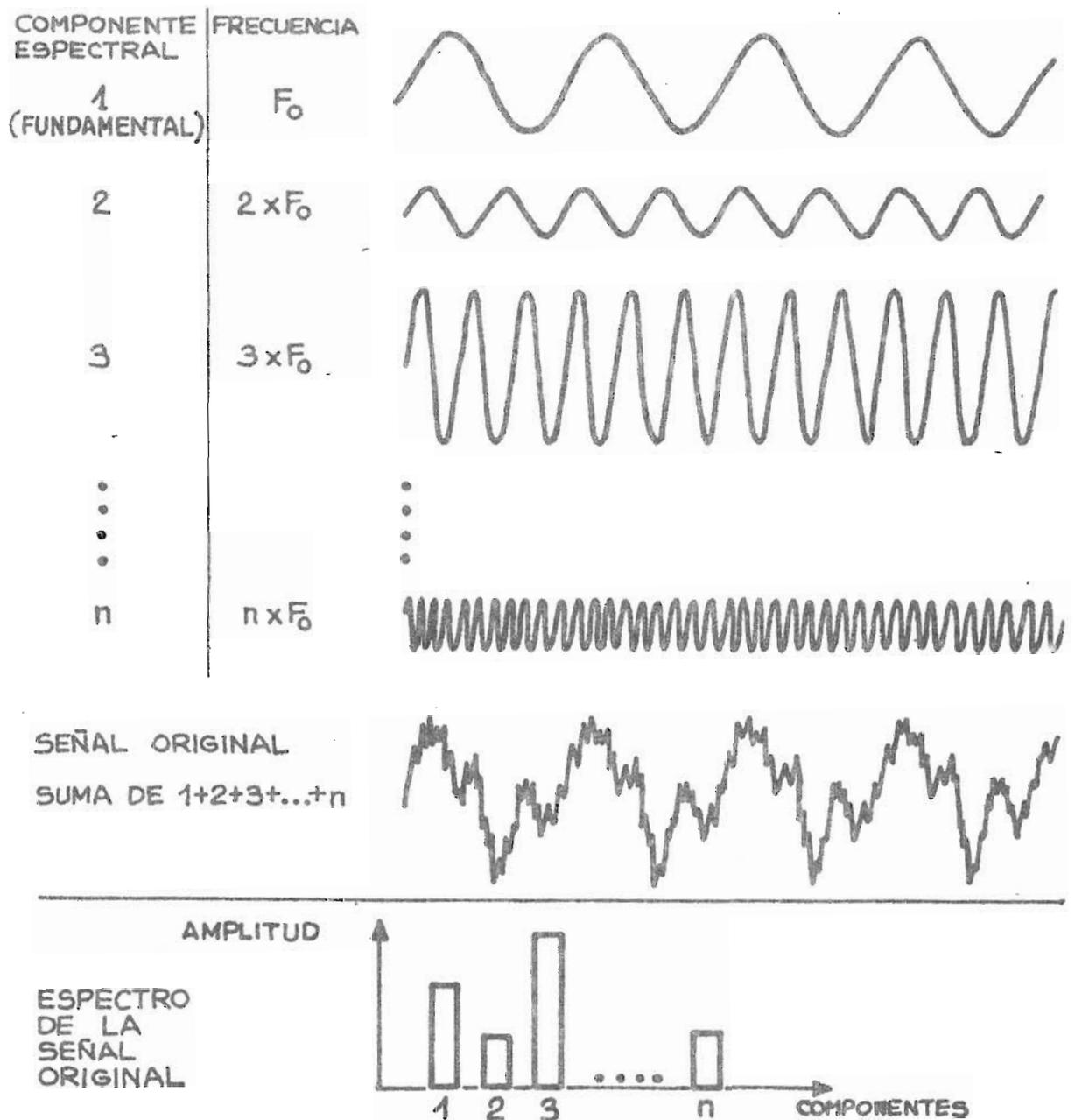


Figura 5. - Descomposición de una señal en sus componentes espectrales y espectro de la señal.

Hacer el análisis espectral de una señal cualquiera es hacer el procedimiento inverso al que acabamos de exponer. Calcular el espectro de una señal es descomponerla en sus componentes sinusoidales. Al graficar la amplitud de cada componente en función del número de la misma componente (el N°1 corresponde a la fundamental) obtenemos el espectro de la señal (Figura 5).

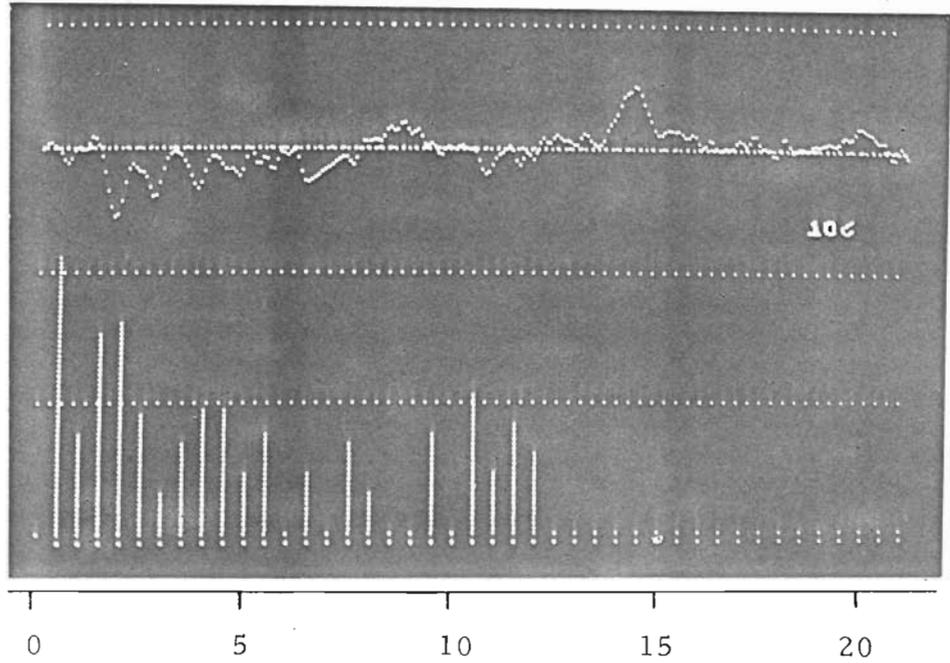
Para completar este esquema simplificado, es necesario hacer algunas aclaraciones. Ninguna señal real se repite indefinidamente en el tiempo con una frecuencia  $F_0$ , lo que nos obliga a acondicionar cuidadosamente los fragmentos de señales reales para que sus espectros tengan significado. Las componentes espectrales no pasan generalmente todas por el valor cero en el mismo instante como fue representado en la Figura 5. Este "desfasaje" entre componentes da origen al espectro de fase de la señal, complemento del espectro de amplitud descrito anteriormente.

Finalmente, anotamos que el espectro de potencia es una combinación de los dos espectros de amplitud y de fase. En la Figura 5, al ser nulo el espectro de fase (todas las componentes "empiezan subiendo" en el mismo instante) el espectro de amplitud coincide con el de potencia.

En la Figura 6 se muestran, a título de ejemplo, dos fragmentos del mismo registro de FCF con sus respectivos espectros (43). Fueron analizados fragmentos de 2 minutos de señal de FCF (convertidos a secuencias de 256 números, en la figura 256 puntos). Se eliminaron de la señal las componentes de orden superior a 64 y se calculó el espectro de potencia. La Figura 6 muestra espectros de 42 componentes desde 0.5 hasta 21 ciclos/min. La mayor variabilidad de alta frecuencia del fragmento N°6 se refleja en una mayor potencia (amplitud de las barras) de las componentes de orden más alto.

Frecuencia Cardíaca Fetal

Fragmento No. 6  
(2 minutos)

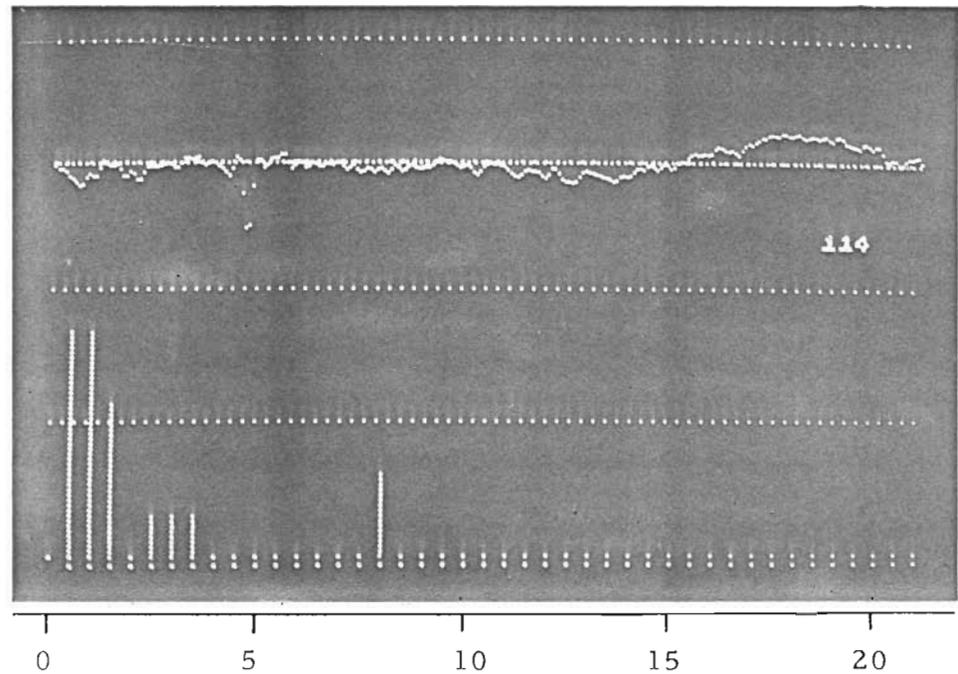


Espectro de potencia  
(amplitudes en escala  
logarítmica)

Frecuencia de las componentes  
(ciclos/minuto)

Frecuencia Cardíaca Fetal

Fragmento No. 14  
(2 minutos)



Espectro de potencia  
(amplitudes en escala  
logarítmica)

Frecuencia de las componentes  
(ciclos/minuto)

Fig. 6 Espectros de potencia de dos fragmentos de un registro de Frecuencia Cardíaca Fetal (# 2091). Tomado de Handler, P. y Caldeyro-Barcia, R. (1971).

El concepto de espectro de potencia es aplicable tanto a señales temporales (magnitud variable continuamente) (Figura 4a y 4d) como también a sucesiones temporales (conjunto de números ordenados) (Figura 4c y 4e). El cálculo de espectros se realiza, sin embargo, sobre secuencias temporales con algoritmos como la transformada rápida de Fourier (FFT) (42).

La variabilidad de registros de FI fue estudiada midiendo espectros de potencia en forma experimental ni bien fueron disponibles las primeras minicomputadoras en ambientes de investigación fisiológica. Handler y Caldeyro-Barcia (43) analizaron, en 1971, fragmentos de registros de 2 minutos de duración encontrando componentes de 1 a 10 ciclos por minuto. El ejemplo de la Figura 6 fue extraído de sus trabajos.

Chess y colaboradores (40) encontraron que las variaciones rítmicas de los registros se repetían con una frecuencia de 2 a 12 ciclos por minuto, no encontrando diferencias significativas entre los espectros correspondientes a desenlaces neonatales normales y anormales.

De Haan (36) calculó espectros de secuencias de FI en neonatos sanos: las fluctuaciones observadas tenían una frecuencia de repetición de 1 a 15 ciclos por minuto, diferenciándose claramente los espectros correspondientes a sueño no REM de los correspondientes a sueño REM por la aumentada variabilidad en la banda de 1 a 7 ciclos por minuto en los espectros de éste.

Kero y colaboradores (63) calcularon espectros de potencia de secuencias de intervalos entre latidos en niños descerebrados. Evidenciaron la componente originada por el mecanismo de control de la presión (10 ciclos por minuto) y la componente provocada por el respirador artificial en espectros que no mostraron

ningún otro tipo de variabilidad.

Angel y colaboradores (35) calcularon espectros que cubrían la variabilidad de 1 a 60 ciclos por minuto, demostrando que las fluctuaciones más rápidas que 8 ciclos por minuto se debían, en gran parte, a artefactos producidos por los monitores de registro externo.

#### 4) Medidas de autocorrelación

El coeficiente de autocorrelación de orden K representa la tendencia que tiene la secuencia temporal de repetirse cada K puntos. Se pueden calcular los coeficientes de autocorrelación de orden 1 en adelante siendo limitado el orden por el largo de la secuencia a analizar. Los coeficientes de autocorrelación son de fácil interpretación; sin embargo, han sido utilizados muy poco en el estudio de la variabilidad.

Sayers (38) analizó registros de FI de pilotos en distintas fases del aterrizaje, encontrando notorias diferencias en la distribución de la variabilidad entre los coeficientes de autocorrelación. La mayor atención puesta por los pilotos en las fases críticas "enlentecía" la variabilidad de sus registros.

Tarlo (68) y Kero (63) presentaron autocorrelogramas de secuencias de intervalos entre latidos; el autocorrelograma es una gráfica que muestra los coeficientes de autocorrelación en función de sus órdenes K respectivos, El autocorrelograma subraya las eventuales periodicidades de la sucesión en análisis y proporciona información muy útil previa a la determinación del espectro de potencia.

#### IV CARACTERISTICAS COMPARADAS DE LOS METODOS DE EVALUACION DE LA VARIABILIDAD

##### 1) Sucesiones de intervalos y sucesiones de frecuencias instantáneas.

El fenómeno de frecuencia cardíaca puede ser considerado tanto en términos de duración del tiempo entre dos latidos consecutivos (Figura 4c) como también en términos de la inversa de dicho tiempo ó frecuencia instantánea (Figuras 4d y 4e). Los equipos electrónicos y de microcomputación miden fácilmente los tiempos entre latidos consecutivos y, a partir de éstos, con menos precisión, calculan las frecuencias instantáneas ( $f_i = 1/T_i$  relación hiperbólica). La medida primitiva es, por lo tanto, una medida de tiempo.

Sin embargo, muchos autores prefieren evaluar el fenómeno en unidades de frecuencia instantánea presentando varias razones para fundamentar dicha elección:

- mantener la costumbre derivada de la práctica clínica tradicional de tomar el pulso y expresarlo en latidos/minuto (27).
- lograr que la representación gráfica de la bradicardia (disminución de frecuencia instantánea) sea acompañada de una disminución de la variabilidad, coincidencia que sugiere fuertemente la presencia de sufrimiento fetal (3).
- lograr una variabilidad similar para todas las frecuencias basales en similitud de condiciones clínicas (65). Jongmsa (67) y Van Geijn (66) perfeccionaron este concepto introduciendo una nueva sucesión (que mantiene con los intervalos entre latidos una relación aún menos lineal que la relación hiperbólica que tiene la sucesión de FI) cuya variabilidad es independiente de la frecuencia basal.
- apoyar la hipótesis según la cual el fenómeno biológico del ciclo cardíaco tiene una relación lineal con su frecuencia instantánea y no con los intervalos entre latidos (3, 45).

Por otra parte, el análisis de sucesiones de tiempos entre latidos tiene las siguientes ventajas:

- simplicidad de medida directa del tiempo entre eventos cardíacos (58)
- posibilidad de adquisición en una computadora de medidas primitivas

para ser sometidas a transformaciones exactas.

- aplicabilidad de las técnicas de análisis de "procesos puntuales" (acontecimientos distribuidos en el tiempo) a la sucesión de pulsos cardíacos (47, 68).

- según Sureau (46) abandono progresivo del término impreciso "frecuencia instantánea" para caracterizar el tiempo entre dos eventos.

## 2) Las apreciaciones visuales.

La variabilidad de un registro se puede detectar visualmente (Figura 1) en forma subjetiva. Los índices y las clasificaciones visuales (1, 2, 3, 10, 16, 39, 59) son intentos de uniformar los criterios de evaluación. La evaluación visual se beneficia del poder discriminador (reconoce los artefactos) y sintetizador de la observación experimentada. Con la observación se individualizan patrones de variabilidad ("ondulatorio", "saltatorio", etc.) y se los puede reconocer en distintos fragmentos de registro. Este procedimiento integrador de "definición y reconocimiento" no se puede realizar sino con muchas dificultades con sistemas de cálculo automático. Por otra parte, la evaluación visual es poco precisa, es sujeta a discrepancias entre observadores y métodos de evaluación (49), depende de la forma de presentación de los datos y es influenciado por el conocimiento de otros elementos del fenómeno fisiológico. La observación de los registros constituye, sin embargo, el mejor complemento y la última verificación de cualquier medida automática (Figura 6).

### 3) Los índices estadísticos.

El cálculo de un índice estadístico se hace reuniendo todos los elementos de una sucesión de valores ( $T_i$ ,  $T_i - 1$ ,  $f_i$ , etc.) en una población, dejando de lado las relaciones temporales de los elementos entre sí. Con tal procedimiento se pierden características como la siguiente: "Los intervalos  $T_i$  largos son, generalmente, precedidos y seguidos por intervalos también largos". Es así que un fragmento de registro de FCF es transformado en un histograma donde se agrupan los elementos por su duración (o valor de FI) independientemente de su ubicación mutua en el tiempo.

El índice estadístico de variabilidad considera la sucesión deducida (4, 5, 6, 8, 9, 15, 18, 25, 27, 29, 30, 34, 57, 72) como un fenómeno casual y evalúa la dispersión de sus elementos.

El índice estadístico de variabilidad, como todo estadístico, tiene una distribución muestral e intervalos de confianza alrededor de cada determinación particular.

Detwiler y colaboradores (17) mostraron que las distribuciones muestrales de los índices de período corto de Yeh (5) y de de Haan (4) son aproximadamente gaussianas. También mostraron que a fin de obtener un intervalo de confianza al 95% comprendido entre + 10% y -10% del valor calculado, es necesario analizar fragmentos de registro de 5 minutos. La estimación de los mencionados índices sobre fragmentos de solamente 30 segundos se acompaña de un intervalo de confianza al 95% de  $\pm 32\%$ . Esta limitación plantea serias dificultades para el análisis de la FCF intraparto que no presenta estados fisiológicos estables durante tiempos tan largos como 5 minutos.

La distribución de los intervalos  $T_i$  (y de las  $f_i$ ) no es generalmente gaussiana (68), hecho que se refleja en un aumento de la varianza con el alargamiento del período de observación (15). Por lo tanto, la elección del largo del fragmento de registro a analizar influye en los valores de los índices estadísticos de variabilidad calculados a partir de dicho fragmento.

Escarcena y colaboradores (37) buscaron correlacionar la evaluación visual de la variabilidad hecha por clínicos expertos con algunos índices estadísticos. Los fragmentos de registros de FI de 4 minutos fueron clasificados en cinco categorías, según la variabilidad de período corto y cinco categorías según la de período largo, en forma subjetiva e independiente, por los expertos. El acuerdo entre los clínicos fue bueno mientras que los índices de Yeh (5) y el de período largo de Dalton (15) y Wheeler (28), no se correlacionaron bien con las observaciones.

Kariniemi (55) también buscó evidenciar las correlaciones entre la evaluación visual de registros de FI con el método de Hammacher y los índices estadísticos de Yeh (5). La correlación fue pobre, especialmente para la variabilidad de período corto. Esto sugiere que los índices estadísticos puedan medir fenómenos distintos de los que se aprecian empíricamente con la observación.

La variabilidad de período corto medida con algunos índices estadísticos aumenta con la frecuencia basal mientras que disminuye si es medida con índices diferentes (28). Esto se debe a diferencias en la definición de "frecuencia basal". Por ejemplo, de Haan (58) considera la media de dos intervalos consecutivos y deduce que el aumento de la frecuencia basal así calculada se acompaña de una disminución de la variabilidad. En cambio, Wheeler (28) define la basal como media sobre 256 intervalos y concluye que, al aumentar la frecuencia basal,

también aumenta la variabilidad de período corto.

El cálculo de índices estadísticos puede realizarse a mano analizando los registros obtenidos en cintas de papel, con monitores contruñdos a tales efectos, como también con el auxilio de un sistema de computación automática.

A su vez, los cálculos automáticos pueden ser efectuados en "tiempo diferido" o en "tiempo real" (a medida que se monitoriza un feto o un recién nacido). Si bien el disponer del índice de variabilidad en tiempo real es de utilidad para el manejo del paciente monitorizado, sólo índices de baja complejidad de cálculo (medias, rangos, etc.) pueden ser determinados de esta forma. El desarrollo de la tecnología de los microprocesadores abre la posibilidad de realizar rápidamente cálculos complejos con equipos de costo moderado.

#### 4) Las relaciones temporales

El estudio de las relaciones temporales (espectros, autocorrelaciones) de una sucesión temporal es el más completo en cuanto a información deducida sobre la variabilidad. En efecto, mientras la apreciación visual se reduce a una sensación ó un simple conteo y el índice estadístico resume todo en fragmento con un valor numérico, los espectros y los coeficientes de autocorrelación detallan la información en diferentes frecuencias de variabilidad.

El desarrollo de las investigaciones sobre el significado de la variabilidad del ritmo cardíaco pasa inevitablemente por estudios de relaciones temporales. Algunos estudios (35, 38, 63) han puesto en evidencia la existencia de distintos fenómenos fisiológicos que se manifiestan con ciclos de distintas frecuencias en el ritmo cardíaco. El uso de filtros (38) también permite inferir relaciones de causa a efecto entre la secuencia de ritmo cardíaco y otras variables fisiológicas.

El análisis de relaciones temporales depende aún más que el cálculo de índices estadísticos de la disponibilidad de minicomputadoras de laboratorio.

## V PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD

### 1) Definición de los fenómenos a estudiar

El estudio de la variabilidad de la FI responde a la necesidad de deducir información fisiológica sobre el estado del sistema nervioso central en forma indirecta a través de los mecanismos de aceleración y desaceleración de la misma FI. El ritmo cardíaco es influenciado por muchos factores (simpático, parasimpático, humoral, mecánico, farmacológico, debido al medio iónico, relativo a la conducción miocárdica, originados en el sistema de regulación térmica, oscilaciones vasomotoras, respiratorio y el ritmo circadiano) cuyos efectos se manifiestan con diversos retrasos y que provocan variabilidades de distinto período (7). Los trastornos de la conducción miocárdica pueden producir una variabilidad de un latido al siguiente (34). Las oscilaciones vasomotoras tienen una periodicidad del orden de 14 latidos (38) mientras que el ritmo circadiano cubre un período mucho más largo (1 día equivale a aproximadamente 150.000 latidos).

Para estudiar la variabilidad de la FI es necesario definir el tipo de variabilidad que interesa (período corto, largo, latido a latido, etc.) y analizar fragmentos que corresponden a situaciones definidas como estables o de equilibrio.

La definición del tipo de variabilidad implica la elección de una técnica de análisis y de sus parámetros. También implica la aplicación de acondicionamientos y filtrados eventuales (35, 38, 63, 68) antes de proceder con el análisis.

La definición de estado estable depende del objetivo perseguido en el análisis. Se puede definir como estado estable la interacción entre las influencias simpáticas y parasimpáticas (64) en ausencia o en presencia (72) de fuertes estímulos fisiológicos maternos. El concepto de estado estable "linealiza"; de alguna manera, los fenómenos fisiológicos permitiendo la búsqueda de un modelo valedero para ese estado estable en particular.

Los métodos de medida de la variabilidad presentados constituyen búsquedas de modelos simples para la variabilidad. Es necesario, en cada caso, saber qué variabilidad efectivamente miden y si son aplicados a fragmentos de registros de acuerdo a los objetivos propuestos.

Ante el fracaso de los índices estadísticos de variabilidad para caracterizar, con una medida automática, el estado del sistema nervioso central (SNC), el estudio de las relaciones temporales sugiere un enfoque más amplio de la investigación de las relaciones entre estado fetal y ritmo cardíaco. Es necesario determinar el modelo dinámico del ritmo cardíaco; es decir encontrar la ley que genera el ritmo cardíaco a lo largo del tiempo (74). Esta ley, o relación matemática de carácter probabilístico, depende de parámetros que la pueden modificar radicalmente. Es así que un SNC deprimido se asociaría con parámetros que volverían el modelo (o relación matemática) en una ley generadora de muy poca variabilidad.

En general, estos parámetros que modifican el modelo más que la sucesión del ritmo cardíaco en sí, son los que caracterizarían el estado del SNC. El estudio de las relaciones temporales es el que permite establecer la relación matemática

(con sus parámetros para cada estado estable) que gobierna la generación del ritmo cardíaco. Entre este objetivo alentador y el estado actual de los conocimientos, se extienden años de investigación aplicada.

## 2) Técnicas y tecnología.

Para la evaluación automática de la variabilidad de registros del ritmo cardíaco, la tecnología actual propone el uso de sistemas de computación. Estos pueden consistir en minicomputadoras para laboratorio (Digital PDP 11, Hewlett Packard MX3000, etc.) ó en microprocesadores de uso general ó incorporados en monitores.

Los sistemas de uso general (minicomputadoras ó microprocesadores) son instrumentos de investigación de gran potencia por el hecho de ser programables con plena agilidad. Los sistemas dedicados (microprocesador incorporado en el diseño de un monitor), en cambio, "llevan a la rutina" los resultados obtenidos con sistemas de uso general y son rígidos en sus características. Los cálculos de espectros de potencia, por ejemplo, se realizan con minicomputadoras de laboratorio en tiempo diferido. Al demostrarse la validez pronóstica de la evaluación de algunas bandas del espectro, se podrán construir equipos que incorporen microprocesadores para calcular en tiempo real las componentes de dichas bandas.

El empleo de sistemas de computación en el estudio del ritmo cardíaco impone, más que nunca, un enfoque riguroso del problema y la adopción de criterios y definiciones unificadas.

3) Propuesta de unificación

Utilizando los sistemas de computación para el análisis de señales ó procesos puntuales, es muy conveniente analizar secuencias cuyo número de elementos es una potencia de 2 ( $2^n$ ) (4, 9, 28, 38). Para el cálculo de espectros, el número de puntos (latidos) a analizar es caso obligatoriamente una potencia de 2 (42).

En la Tabla III todas las medidas mencionadas en este trabajo están divididas en bandas de acuerdo al "alcance" ó período de la variabilidad que evalúan y según el tipo de índice calculado. La separación en bandas respeta los límites mencionados por los autores de cada índice y fue ajustada a límites expresados en potencias de 2 latidos ( $2; 16=2^4, 512=2^9$ , etc. ).

Los tiempos indicados corresponden al rango de latidos de 300 a 600 milisegundos.

METODOS DE MEDIDA DE LA VARIABILIDAD SEGUN LAS BANDAS DE FRECUENCIA DE REPETICION Y LOS TIPOS DE CALCULOS

EL REGISTRO PRESENTA CICLOS QUE TIENDEN A REPETIRSE CADA :		2 Latidos	de 2 a 16 lat. (aprox. 0.6 a 10s)	de 16 a 128 Latidos (aprox. 5 s a 1.2 min.)	de 128 a 1024 Latidos (aprox. 0.6 a 10 min.)
VARIABILIDAD ESTUDIADA CON :	Medidas Directas		Cambios de frec. tipo 1 (59)	Ondas monofásicas (39) Cambios de frec. tipo 2 (39) Oscilaciones rápidas (2) Variaciones Monofásicas (68) Frec. de Oscil. Tipo 2 (3) Irregularidad (16)(31) Oscilaciones (22)	cambios de frec. tipo 3 (99) Variaciones lentas (2) Frec. de Oscil. tipo 1 (3)
	Indices Estadísticos	Indices de período corto		Indices de período Largo	
	Espectros de potencia.		Ciclos de 2s a 6s (63)	Ciclos de 6 a 60 seg. (43) " " 5 " 30 " (40) " " 4 " 60 " (36) " " 6 segundos (63) " " 8 a 60 " (38)	
	Coefficientes de autocorrelación de orden K	K=1 A2 (68) K=1 A2 (38)	K=3 A16 (68) K=3 A12 (38) K=3 A16 (63)	K= 17 A K=100 Latidos (68) K= 17 A K= 30 " (63)	

De la Tabla III se deduce que la banda de 16 a 128 latidos fue la más estudiada, independientemente de los nombres que cada autor le dio. La clasificación de la variabilidad en bandas definidas en número de latidos de los ciclos presentes en el registro (Tabla III) tiende a unificar las observaciones y permite comparar los resultados de distintos autores obtenidos con distintos métodos.

Se proponen también los siguientes términos a adoptar en el estudio de la variabilidad para evitar ambigüedades y mejorar el intercambio de datos. El ritmo cardíaco contiene la información de la ubicación de los latidos cardíacos en el tiempo. Se dejaría de lado el término de frecuencia instantánea, reservando frecuencia para indicar la frecuencia de repetición de los ciclos presentes en el ritmo cardíaco. El ritmo cardíaco es representado por la sucesión de intervalos entre latidos (Figura 4c) cuyos elementos se expresan en milisegundos. La frecuencia de repetición de los ciclos es la que aparece en abscisas de los espectros de potencia (Figura 6), caracterizando cada componente; también define los tipos de variabilidad (Tabla III) en distintas bandas. Los términos "ondas monofásicas", "oscilaciones", "fluctuaciones", "variaciones" e "irregularidades" se consideran sinónimos de ciclos y representan el fenómeno según el cual el ritmo cardíaco cambia repetidamente (más ó menos rápidamente) y vuelve a valores anteriores.

El parámetro "variabilidad" está adquiriendo un carácter propio en el estudio de la fisiología y, en especial, de la fisiología perinatal siendo ausplicable la adopción de una terminología unificada y eficaz, así también como determinaciones clínicas irrefutables de su significado.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. - MOGGIA, A. et al. "Oscilaciones rítmicas de la frecuencia cardíaca fetal". 4° Congreso Uruguayo de Ginecología, Montevideo, Tomo II; 845, 1964.
2. - CALDEYRO-BARCIA, R. et al. "Fetal monitoring in labor", In: "Maternal and Child Health Practices", editado por Wallace, H.M., Gold, E.M. y Lis, E.F. Thomas, Illinois, 1973. Traducido al castellano: "Monitoreo fetal en el parto". Publicación Científica del CLAP N°519, Montevideo, 2da. edición, 1978.
3. - HAMMACHER, K. "The clinical significance of cardiotocography", In: "Perinatal Medicine 1st European Congress", page 80, Verlag, Stuttgart, 1969.
4. - DE HAAN, J. et al. "Quantitative evaluation of fetal heart rate patterns. I. Processing methods. Eur. J. Obstet. Gynecol., 3:95, 1971.
5. - YEH, S.Y. et al. "Quantification of fetal heart beat to beat interval differences". Obstet. Gynecol., 41:355, 1973.
6. - LAROS, R.K. et al. "A comparison of methods for quantitating fetal heart rate variability". Am. J. Obstet. Gynecol., 128:381, 1977.
7. - DALTON, K.J. et al. "Diurnal, respiratory and other rhythms of fetal heart rate in lambs". Am. J. Obstet. Gynecol., 127:414, 1977.
8. - MODANLOU, H. D. et al. "A simple method of fetal and neonatal heart rate beat to beat variability quantitation: preliminary report". Am. J. Obstet. Gynecol., 127:861, 1977.
9. - COROMETRICS MEDICAL SYSTEMS. "Corometrics 512 Monitor Operating Manual", Wallingford, Connecticut, 1977.
10. - CALDEYRO-BARCIA, R. et al. "Control of the human fetal heart rate during labor", In: Cassels, D.E. "Heart and Circulation in the Newborn and Infant". Grune and Stratton, Inc., New York, 1966.
11. - SILL, H. et al. "Antenatal fetal heart rate monitoring", Aust. NZ., J. Obstet. Gynec., 15:132, 1975.

12. - KARINIEMI, V., HUKKINEN, K. "Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct ECG". Am. J. Obstet. Gyn., 129:526, 1977.
13. - KARINIEMI, V. "Quantification of fetal heart rate variability by abdominal electrocardiography". J. Perinat. Medicine, 7 (1): 27, 1979.
14. - GABBE, S.G., HON, E.H. "New trends in fetal heart rate monitoring: the importance of variability". 5th Eur. Congr. Perinatal Med., Uppsala, 1976. Almquist and Wiksell, Uppsala, Sweden.
15. - DALTON, K.J. et al. "Fetal breathing and heart rate variability. 5th Eur. Congr. Perinatal Med., Uppsala, 1976. Almquist and Wiksell, Uppsala, Sweden.
16. - HON, E.H. "An introduction to fetal heart rate monitoring". Harty Press Incorporated, New Haven, Connecticut, USA, 1969.
17. - DETWILER, J.S. et al. "Statistical fluctuations in heart rate variability indices". Am. J. Obstet. Gyn., 136:243, 1980.
18. - TRIERWEILER, M.W. et al. "Baseline fetal hear rate characteristics as an indicator of fetal status during the antepartum period". Am. J. Obstet. Gynecol., 125:618, 1976.
19. - LAUERSEN, N.H. "Evaluation of the accuracy of a new ultrasonic fetal heart rate monitor". Am. J. Obstet. Gyn., 125:1125, 1976.
20. - LAUERSEN, N.H. "A new thechnique for improving the Doppler ultrasound signal for fetal heart rate monitoring". Am. J. Obstet. Gyn., 128:300, 1977.
21. - GOODLIN, R.C. "History of fetal monitoring". Am. J. Obstet. Gynecol., 133:323, 1979.
22. - KARINIEMI, V. et al. "The fetal magnetocardiogram". J. Perinat. Med., 2:214, 1974.
23. - AHOPELTO, J. et al. "Detection of fetal QRS complexes by external methods". An. Chir. Gynaec. Fenniae, 64:152, 1975.
24. - HUKKINEN, K. et al. "Instantaneous fetal heart rate monitoring by electromagnetic methods". Am. J. Obstet. Gynecol., 125:1115, 1976.

25. - RÜTTGERS, H. "Die antepartale fetal Herz frequenz". Z. Geburtshilfe Perinat., 176:294, 1972.
26. - DALTON, K.J. et al. "Foetal heart rate variation in sheep". J. Physiol., 256:37, 1976.
27. - ORGAN, L.W. et al. "Quantitative indices of short and long term heart rate variability". Am. J. Obstet. Gynecol., 130:20, 1978.
28. - WHEELER, T. et al. "Computer analysis of fetal heart rate variation during normal pregnancy". Brit. J. Obstet. Gynaec., 86:186, 1979.
29. - CABAL, L. et al. "Factors affecting heart rate variability in preterm infants". Pediatrics, 65:50, 1980.
30. - VAN GELJN, H. P. et al. "Heart rate as an indicator of the behavioral state". Am. J. Obstet. Gynecol., 136:1061, 1980.
31. - HON, E. H. "An introduction to fetal heart rate monitoring". Harty Press Inc., New Haven, Connecticut, 2nd. edition, 1975.
32. - ROEMER, V.M. et al. "Zur Frage der Bedeutung der Oszillation Frequenz in der Cardiotokographie", Arch. Gynak., 223:299, 1977.
33. - ROEMER, V.M. et al. "Oscillation - frequency and baseline fetal heart rate in the last 30 minutes of labour". Brit. J. Obstet. Gynecol., 86:472, 1979.
34. - GLUCK, Z. et al. "Evaluation of autonomic neuropathy in diabetes mel-litus". Klin. Wochenschr, 57:457, 1979.
35. - ANGEL, E.S. et. al. "Digital filtering and fetal heart rate variability", Comp. Biomed. Res., 12:167, 1979.
36. - DE HAAN, R. et al. "Definition of sleep state in the newborn infant by heart rate analysis". Am. J. Obstet. Gyn., 127:753, 1977.
37. - ESCARCENA, L. "Fetal baseline heart rate variability estimation". I. Am. J. Obstet. Gynecol., 135:615, 1979.
38. - SAYERS, B. Mc A., "The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effects of mental work load". Proc. roy. Soc. Med., 64:707, 1971.

39. - HELLMAN, L.M. "Studies in fetal well-being: variations in fetal heart rate". Am. J. Obstet. Gynecol., 76:998, 1958.
40. - CHESS, G.F. et al. "Spectral analysis as a diagnostic aid in the management of high - risk pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol., 121:471, 1975.
41. - CHESS, G.F. et al. "Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat". Am. J. Physiol., 228:775, 1975.
42. - BRIGHAM, E.O. "The fast Fourier transform". Prentice Hall Inc., New Jersey, 1974.
43. - HANDLER, P. y CALDEYRO-BARCIA, R. "Notas sobre el análisis espectral de registros de frecuencia cardíaca fetal: primeros resultados no publicados". CLAP, 1971.
44. - SERR, D.M. et al. "Phonocardiography in fetal heart rate monitoring", In: "Perinatal Medicine 1st. European Congress", page 99, Verlag, Stuttgart, 1969.
45. - BALLEJO, G. Comunicación personal, 1980 .
46. - SUREAU, C. "The clinical significance of electronic methods for monitoring the fetal heart:summary of the chairman". In: "Perinatal Medicine 1st. European Congress", page 109, Verlag, Stuttgart, 1969.
47. - SAYERS, B. Mc. A. "Inferring significance from biological signals", In: "Biomedical Engineering Systems", ed. Milsum-Clynes, 1972.
48. - DE HAAN, J. "Fetal monitoring by physical methods, I. Technical questions", Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 3:57, 1973.
49. - DE HAAN, J. "Fetal monitoring by physical methods, 2. Interpretation of phenomena". Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 3:95, 1973.
50. - KARINIEMI, V. "Quantification of fetal heart rate variability by electro- and magnetocardiography". Academic Dissertation, Dept. Gynecol. Obstet. University of Helsinki, Finland, 1978.

51. - AHOPELTO, K. et al. "Detection of fetal QRS complexes by external methods". *Ann. Chir. et Gynaecol. Fenniae*, 64:152, 1975.
52. - SERR, D.M. "Methods for recording fetal heart rate and uterine contractions". In: "Fetal Physiology and Medicine", edited by Beard-Nathanielsz, W.B. Saunders, London, 1976.
53. - PLAVIDAL, F.J. et al. "Fetal scalp abscess secondary to intrauterine monitoring". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125:65, 1976.
54. - GOODLIN, R.C. et al. "When is it fetal distress?" *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128:440, 1977.
55. - KARINIEMI, V. "Evaluation of fetal heart rate variability by a visual semiquantitative method and by a quantitative statistical method with the use of a minicomputer". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130:588, 1978.
56. - OKADA, D.M. et al. "Neonatal scalp abscess following intrapartum fetal monitoring". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127:875, 1977.
57. - JUNGE, H.D. "Behavioral states and state related heart rate and motor activity patterns in the newborn infant and the fetus antepartum". *J. Perinat. Med.*, 7:134, 1979.
58. - DE HAAN, J. et al. "Trend detection in the fetal condition". *Int. J. Gyn. Obst.*, 10:202, 1972.
59. - SWARTWOUT, J.R. et al. "Observations on the fetal heart rate". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 82:301, 1961.
60. - LEVENTHAL, J.M. et al. "A new method of fetal heart rate monitoring". *Obstet. Gyn.*, 45:494, 1975.
61. - SCHEIDT, P.C. et al. "One year follow-up of infants exposed to ultrasound in utero". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131:143, 1978.
62. - MILLER, F.C. et al. "Intrapartum fetal heart rate monitoring". *Clin. Obstet. Gynecol.*, 21:561, 1978.

63. - KERO, P. et al. "Decreased heart rate variation in decerebration syndrome: quantitative clinical criterion of brain death?". *Pediatrics*, 62:307, 1978.
64. - WARNER, H.R. et al. "A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information". *J. Appl. Physiol.*, 17:349, 1962.
65. - URBACH, J.R. et al. "Instantaneous heart rate patterns in newborn infants". *Am. J. Obst. Gynecol.*, 93:965, 1965.
66. - VAN GELJN, H. P. et al. "Analysis of heart rate and beat-to-beat variability: the interval difference index (ID Index)". *Am. J. Obstet.* (in press) in VAN GELJN, H. P. "Studies on fetal and neonatal baseline heart rate variability", Thesis, Catholic University, Nijmegen, Holland, 1980.
67. - JONGSMA, H. W. et al. "The analysis of heart rate variability in the perinatal period". In: W. Krause, editor "Computer diagnostik in der Geburstsmedizin". Friedrich Schiller Universitat, Jena, p. 249, 1978.
68. - TARLO, P.A. et al. "Quantitative computer analysis of cardiac and respiratory activity in newborn infants". *J. Appl. Physiol.*, 31:70, 1971.
69. - TOURNAIRE, M. et al. "Fetal monitoring before and during labor". In: Aladjem, S., Brown, A.K., Sureau, C. "Clinical Perinatology", St. Louis, Mosby, 1980, pp. 331-361.
70. - MAZZA, N.M. et al. "Relation of beat-to-beat variability to heart rate in normal sleeping infants". *Pediatric Research*, 14:232, 1980.
71. - PAUL, R.H. "Antepartum fetal heart rate monitoring". *Clin. Obstet. Gynec.*, 21:375, 1978.
72. - HENRY, M.J. et al. "Computing techniques for intrapartum physiological data reduction. II. Fetal heart rate". *J. Perinat. Med.*, 7:215, 1979.
73. - ROEMER, V.M. et al. "The evaluation and significance of intrapartum fetal heart rate oscillation patterns". *J. Perinat. Med.*, 7:46, 1979.
74. - SIMINI, F. "Studio, programmazione e sperimentazione di un metodo di analisi di cinetiche multidimensionali. Una applicazione alla determinazione di modelli fisiopatologici del sistema cardiorespiratorio umano". Tesi di laurea, Università di Pisa, 1977.