

**ENSAYO****Análisis no lineal en el estudio de señales biológicas fetales.**

Xiomara González de Chirivella <sup>1</sup>, José Ortega <sup>2</sup>, Marisol García <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Perinatología-Puerto Cabello, Departamento Clínico Integral de la Costa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

<sup>2</sup> Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias y Tecnología, Universidad de Carabobo.

<sup>3</sup> Unidad de Perinatología-Valencia, Departamento Clínico Integral del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

**Correspondencia:** X. González

**Tlf.:** +58-241-8420461

**E-mail:** [xgonzalez@uc.edu.ve](mailto:xgonzalez@uc.edu.ve)

**Recibido:** Junio 2006 **Aprobado:** enero 2007

**RESUMEN****Análisis no lineal en el estudio de señales biológicas fetales.**

El propósito de esta investigación fue indagar acerca de la aplicación de nuevos modelos matemáticos en el análisis de sistemas fisiológicos con dinámica compleja, específicamente en el estudio de señales fetales, especialmente, la frecuencia cardíaca y respiración fetal. Se trata de una investigación documental donde se revisa el cambio paradigmático en medicina en el último siglo, de una concepción mecanicista, donde el concepto de causa-efecto es fundamental hasta llegar a un nuevo paradigma en donde se considera que las propiedades esenciales de los sistemas biológicos son complejas. Se investigó sobre los conceptos de la dinámica no lineal y dimensión fractal en los sistemas biológicos y su aplicabilidad en la fisiología fetal, determinándose que estos son irregulares, discontinuos, no lineales, por lo tanto son requeridos nuevos enfoques matemáticos que permitan estudiar estas señales bajo otra perspectiva. Ya existe experiencia referente a la evaluación de la frecuencia cardíaca y respiración fetal en base a la teoría del caos, donde se ha demostrado su complejidad en condiciones fisiológicas, lo cual disminuye en caso de compromiso fetal, pudiéndose diferenciar entre los fetos sanos de los que presentan restricción del crecimiento y acidóticos. Es por ello, que el análisis no lineal puede representar una herramienta valiosa por su capacidad de medir la complejidad de muchos procesos fisiológicos brindando un instrumento de evaluación objetiva de los mismos.

**Palabras clave:** frecuencia cardíaca fetal, espiración fetal, análisis no lineal, fractal, dimensión de correlación, entropía.

## **ABSTRACT**

### **Nonlinear analysis in the study of fetal biological signals**

The purpose of this study was to investigate the application of new mathematical models in the analysis of physiological systems with complex dynamics, specifically the study of fetal signals, especially fetal heart rate and breathing. A documentary investigation was carried out which reviews the paradigm shift that took place in medicine in the last century, from a mainly mechanistic cause-effect conception, to a new paradigm which gives consideration to the complexity of the essential properties of biological systems. The concepts of nonlinear dynamics and fractal dimension in the biological systems and their applicability in fetal physiology were studied. It was determined that they are irregular, discontinuous and nonlinear, therefore requiring new mathematical approaches to study such signals under a different perspective. Experience on the assessment of fetal heart rate and breathing already exists, which is based on the chaos theory, and its complexity under physiological conditions has been demonstrated. Both signals decrease under fetal compromise, allowing differentiation between healthy fetuses and those with intrauterine growth restriction and with acidosis. For this reason, nonlinear analysis can be a valuable and objective tool to measure the complexity of many physiological processes.

**Key words:** fetal cardiac frequency, fetal breathing, nonlinear analysis, fractal, correlation dimension, entropy.

## **INTRODUCCIÓN**

La evaluación del bienestar fetal constituye un pilar fundamental en la vigilancia de los embarazos de alto riesgo obstétrico, ayudando al obstetra y perinatólogo en la detección de aquellos fetos con posibilidades de hipoxia y alteraciones neurológicas a futuro. Se han estudiado diversas variables biofísicas del feto indicadores de bienestar fetal como son el estudio de la frecuencia cardiaca fetal (FCF), el tono fetal, los movimientos espontáneos, la cantidad de líquido amniótico, presencia de movimientos respiratorios (MRF) todos estos englobados dentro del perfil biofísico, el cual, ha sido profusamente estudiado, además la relación aorta-cava, y en los últimos años el estudio circulatorio feto-placentario a través de la fluxometría Doppler. (1-5)

En los últimos años se ha cuestionado el grado de validez de la monitorización electrónica antenatal de la FCF como prueba diagnóstica del bienestar fetal comprometido, por diversas razones (6-10); la introducción de las computadoras en el campo médico ha establecido un cómputo objetivo y numérico del latido cardiaco, estableciéndose patrones normales durante el embarazo así como su relación con otros patrones conductuales fetales, permitiendo resolver discordancias en cuanto a los trazos que le son propios y a su interpretación. (11-16)

El organismo humano es un sistema complejo y su estructura y funcionamiento corresponden a un sistema caótico. (17-22) El análisis de señales utilizando técnicas físico-matemáticas constituye una herramienta de gran utilidad para la caracterización de los sistemas fisiológicos. Recientes avances en la teoría de sistemas dinámicos han abierto una perspectiva en lo referente al estudio de señales complejas, principalmente, el sistema nervioso, cardiaco y respiratorio. (23-35)

Se ha considerado que el ritmo cardiaco “normal” es algo irregular e inclusive caótico, por lo que, se ha aplicado técnicas matemáticas de análisis no lineal en la comprensión de los registros de la frecuencia cardiaca fetal en un intento de mejorar su eficacia pronóstica y diagnóstica. De tal manera, que analizando la FCF bajo estos términos se abre una ventana prometedora en las posibilidades de la detección real del compromiso del bienestar fetal. (35-40)

Por otro lado, la respiración fetal es otra variable biofísica investigada como parámetro de bienestar fetal. Para su estudio se ha empleado la ecografía, ya sea, bidimensional en tiempo real y en modo M, y últimamente el Doppler color permite estudiar los flujos a través del aparato respiratorio fetal midiéndose las ondas de velocidad de dicho flujo. (41, 42)

Se ha reconocido patrones de cinética respiratoria, su frecuencia se vuelve más lenta y regular a medida que progresa el embarazo, con un ritmo promedio de 50 movimientos por minuto. (42-44) Su disminución se ha asociado a hipoxia perinatal, empleándose como parámetros de estudio en los distintos perfiles biofísicos diseñados para evaluar el bienestar fetal, además constituyen una de las variables que determinan los distintos estados de conducta fetal, junto con los movimientos corporales, movimientos oculares y la frecuencia cardiaca. (45-47).

Nuestra inquietud es presentar una revisión de este interesante tema, de las experiencias obtenidas en la aplicación de estos nuevos modelos matemáticos en la interpretación de los patrones normales y anormales del latido cardiaco fetal y de la respiración fetal, y así prepararnos en la comprensión de esta temática actual.

**Evolución de los paradigmas de la concepción del universo.** La visión del ser humano ha experimentado cambios en su concepción epistemológica; la visualización del hombre como una máquina compuesta de diferentes partes, la enfermedad es el funcionamiento defectuoso de algún mecanismo y la función del médico es determinar cual parte se dañó y corregirla, inclusive la concepción integral, holística del modelo biomédico actual se ha quedado pequeña, el concepto causa-efecto no explica muchos de los fenómenos biológicos. (17, 19)

El biólogo Ludwig von Bertalanffy (19, 20), estableció el modelo de complejidad organizada en base a una jerarquía de niveles de organización y estableció una distinción entre sistemas abiertos a su entorno (o medio) y sistemas cerrados. El sistema abierto instituye un intercambio con su medio, significando la entrada o salida de materia, energía o información. En los sistemas cerrados, sus componentes estables alcanzan un estado de equilibrio.

Prigogine (18, 20, 24, 48), introduce el concepto de “estructuras disipativas” que dependen de flujos continuos de energía y recursos que se mantienen en un estado estable lejos del equilibrio, mientras más complejo sea el sistema, más energía necesita para mantener todas sus conexiones, por lo tanto, es más vulnerable a las fluctuaciones internas. Cuanto más coherente o internamente conectada está una estructura, más inestable es y puede desarrollarse hacia formas de complejidad creciente y de no-linealidad de las ecuaciones matemáticas que lo describe.

Poincaré (1854-1912) (20), llegó a la conclusión de que en muchos sistemas, a pesar del conocimiento de las reglas que rigen dicho sistema y de las condiciones iniciales, si aparecían perturbaciones en su comportamiento no era posible prever su curso con exactitud. Los sistemas biológicos exhiben un comportamiento no-lineal cuyo funcionamiento es impredecible. Para describir el comportamiento de estos sistemas surgió la llamada “teoría del caos”.

Caos es el término empleado para definir un comportamiento no periódico, en donde los estados iniciales les sigue una conducta no periódica y que sólo unos pocos tienden a la periodicidad. Los sistemas caóticos pueden poseer un estado de equilibrio dinámico, que es necesariamente inestable, porque son de continua transformación. (22)

Los sistemas caóticos tienen una gran sensibilidad a las condiciones iniciales lo que los hace impredecibles a largo plazo, ninguna variable puede ser descrita a la perfección. Otra característica es la no-periodicidad, pequeños cambios conducen a la turbulencia, a diferentes estados de los sistemas, si graficamos su dinámica en tres dimensiones emergen los llamados “atractores” a través del cual se estabiliza el sistema. Atractor no es más que el estado final al que tienden los sistemas. Ejemplo de ello lo tenemos en el clásico atractor de Lorentz (49, 50).

Un tercer aspecto de los sistemas caóticos es el orden que emerge de ellos, puede ir del orden al caos o viceversa; cuando el sistema llega a ser extremadamente inestable, emerge un atractor y el sistema cambia su tipo de conducta, esto es la llamada bifurcación que es otra característica de los sistemas caóticos. Ejemplo de ellos los tenemos en algunos patrones observables, alteraciones de los complejos QRS antes de una disfunción cardíaca. (49, 50)

Otro aspecto de los sistemas caóticos es su geometría fractal. Se denomina fractal aquel objeto o estructura que tiene segmentos de orientación y tamaño variable pero de aspecto similar. Un fractal tiene la misma estructura a diferentes escalas y auto-semejanza. El término fractal no solamente está relacionado con una forma geométrica sino también con procesos dinámicos que generan fluctuaciones a diferentes escalas de tiempo, e independiente de la escala tiene un mismo comportamiento.

Ejemplo de estructuras del cuerpo humano con geometría fractal tenemos la red vascular, el árbol traqueo-bronquial, la mucosa intestinal, la red de neuronas, etc. La característica fractal le confiere eficiencia dinámica a muchos sistemas orgánicos. La importancia de la geometría fractal reside en su uso para el estudio de los fenómenos dinámicos del cuerpo humano. (51) La complejidad de estas formas fractales no se describen usando la tradicional geometría Euclidiana sino mediante escalas logarítmicas, la dimensión no es un número entero puede ser una fracción.

El ritmo cardíaco es no-periódico, existe una interrelación compleja con el sistema nervioso simpático y parasimpático, con el sistema respiratorio y otros sistemas fisiológicos; el latido cardíaco tiene un balance entre el caos y el orden y genera un atractor extraño, por todo lo anterior, es un sistema caótico.

(52, 53. En relación al sistema respiratorio es conocida la organización fractal de los pulmones y de los patrones respiratorios y el efecto del envejecimiento sobre la respiración. Esto podría ser de utilidad en la detección de enfermedades subclínicas y en lo relacionado a la ventilación asistida (28, 33)

Igualmente, se ha encontrado interacciones no-lineales entre las actividades respiratorias y los centros nerviosos que determinan una variabilidad aleatoria en los patrones respiratorios. Estos estudios han provisto de nuevos conocimientos acerca de la importancia de la integración de los mecanismos centrales respiratorios y la variación con la edad de las actividades respiratorias debido a dinámica no-lineal del sistema respiratorio. (54)

### **Aplicación de la teoría del caos en el estudio de variables biofísicas**

**fetales.** A partir de la década de los setenta empezó a tomar auge un nuevo enfoque matemático en el análisis de sistemas con comportamiento complejo: análisis de la complejidad o análisis no lineal. Las primeras observaciones de dinámica no lineal y conducta caótica de los sistemas fisiológicos se realizaron entre la década de los setenta y ochenta por Mackey y Glass (55), mientras que Winfree (56) aplicaba métodos geométricos de dinámica no lineal a las oscilaciones biológicas, especialmente a los ritmos circadianos y al ritmo cardiaco.

A partir de 1.990 se iniciaron las publicaciones de diferentes autores acerca del análisis de la frecuencia cardiaca fetal por medio de la teoría del caos, donde concluían sobre su utilidad en elucidar el control del ritmo cardiaco y ser prometedor en la detección del deterioro fetal, estableciendo que el control del corazón fetal es perturbado por alteraciones del sistema nervioso autónomo en un gran número de casos y que estas condiciones están asociados con la pérdida de la complejidad fractal normal de la variabilidad del latido cardiaco, los cuales, no son detectados con los métodos tradicionales sino que pueden ser cuantificados usando nuevas técnicas derivadas de la teoría del caos. (56-58)

Se han formulado una serie de técnicas para analizar los sistemas caóticos y establecer la presencia de comportamiento fractal en el fenómeno estudiado, así tenemos: el análisis dimensional a través de la dimensión de correlación, la entropía, los índices de información, exponente de Lyapunov, los mapas de Poincaré, los índices de complejidad y la dinámica simbólica, el lector puede consultar la bibliografía recomendada para los detalles matemáticos respectivos (23, 30) (59--63).

**Resultados de la no - linealidad en señales fetales.** Chaffin y colaboradores (57) analizaron los trazados de la FCF de 12 fetos durante el período intraparto a través de la construcción de atractores y análisis de dimensión, encontraron que los atractores tenían características relacionadas con los sistemas caóticos y a través del análisis de la dimensión del atractor se obtuvieron tres grupos a pesar que los trazados de los registros de la FCF obtenido eran similares pudiendo estar relacionado con las discrepancias observadas entre el resultado del trazado del monitoreo de la FCF y el resultado neonatal.

La utilización de parámetros espectrales y algoritmos no-lineales ha sido de utilidad en la definición de procesos no lineales en el aumento de la variabilidad de la FCF que se observa con el avance de la edad gestacional. Inclusive se ha presentado una clasificación de los patrones de la FCF, lo cual es bastante satisfactorio demostrando la importancia de esta nueva metodología. Lo más importante es que se ha observado que estos índices son bajos en fetos con patología, permitiendo la distinción entre los fetos acidóticos y con restricción del crecimiento fetal de los fetos sanos (64-71)

Varios investigadores (37, 38, 53, 58, 59) aplicando aproximada entropía, encontraron que en fetos acidóticos tenían valores de entropía más bajos en relación con los fetos sanos, lo cual fue significativo desde el punto de vista estadístico; igualmente en los casos de restricción del crecimiento fetal. Signorini y colaboradores (38) han propuesto un nuevo método de análisis y diagnóstico de los registros basado en parámetros múltiples que incluye medidas de fuerza espectral y entropía; este nuevo parámetro puede diferenciar entre fetos sanos y patológicos, constituyendo un primer paso en un nuevo sistema de clasificación para el diagnóstico temprano de compromiso fetal.

Otros autores han aplicado otros índices de no linealidad como el análisis de las fluctuaciones (DFA), como Echeverría y colaboradores (72) en su estudio acerca del comportamiento de las fluctuaciones de la FCF, encontró que la fractalidad o la complejidad comienza aproximadamente a las 24 semanas en fetos normales, incrementándose en el resto del embarazo; igualmente Kikuchi y colaboradores (68), establecieron que los cambios de la variabilidad durante la gestación pueden ser debidos al desarrollo o madurez de los baroreceptores y quimiorreceptores así como también al sistema nervioso parasimpático.

Las investigaciones de la dinámica respiratoria se han realizado principalmente en infantes y adultos, a través de la espirometría, del estudio de la onda de velocidad de flujo hídrico traqueobronquial, estimando la intensidad, la frecuencia y ritmo de la respiración. Se ha encontrado que en los infantes, su patrón respiratorio hay mucha variabilidad por lo que, se debe buscar un índice capaz de discriminar la arritmia respiratoria de la variabilidad normal de los patrones respiratorios, inclusive que sea útil para describir la maduración funcional de los mecanismos del control respiratorio (73-75)

Frey y colaboradores (76), aplicando análisis no-lineal desarrolló un índice capaz de caracterizar la variabilidad respiratorio en rango de tiempo y frecuencia, este índice se incrementa con la edad gestacional de los recién nacidos ya sean a término o pretérminos y por lo tanto, puede ser un indicador de maduración del generador del ritmo respiratorio.

**Conclusiones.** Todas estas investigaciones aplicando estas técnicas novedosas son interesantes, estimándose que estos índices no lineales están disminuidos en los fetos comprometidos. Se abre una nueva visión en la comprensión de la fisiología y fisiopatología de muchos eventos de los sistemas fisiológicos del organismo humano y que podrían ser de ayuda en el diagnóstico de la inestabilidad hemodinámica fetal, y de esta manera encontrar nuevos índices prometedores en el diagnóstico temprano del feto comprometido y así

ayudar en la reducción de los índices de mortalidad perinatal en los embarazos de alto riesgo.

Se nos abre un camino atractivo y esperanzador con este nuevo paradigma de la teoría del caos y dinamismo no-lineal en aclarar los mecanismos básicos de la enfermedad y conseguir nuevas formas de diagnósticos precisos y precoces.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Boehm FH, Gabbe SG. Conjunción de todos los factores. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 4:1015-1020.
2. Faneite P, Salazar G, González X. Prueba de estimulación vibroacústica fetal.II. Eficacia y valor predictivo diagnóstico en el embarazo de alto riesgo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1990; 50:161-172.
3. González de Chirivella X, Salazar de Dugarte G, Faneite P. Índice de líquido amniótico (ILA): II. Comparación de dos criterios diagnósticos de oligoamnios y el resultado perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2001; 61:163-168
4. Manning FA, Basket TF, Morrison I, Lange I. Fetal biophysical profile scoring: a prospective study in 1.184 high-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(3):289-294.
5. Sosa A, Inaudy E, Guigni G. La relación aorto-cava y su relación con la salud fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1985; 45:126-130.
6. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, volumen 4, 2001. Oxford: Update Software.
7. Schifrin B. Valoración fetal preparto: aspectos generales, consecuencias de lesiones neurológicas y métodos corrientes de estudio. *Clin Obstet Ginecol* 1995;1:131-140.
8. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. (Cochrane Review).In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
9. Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Limitations of antenatal fetal heart rate monitors. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:170-3.
10. Paul R, Miller D. Pruebas sin contracción. *Clin Obstet Gynecol* 1995;1:3-9
11. Hiett AK, Devoe LD, Youssef A, Gardner P, Black M. A comparison of visual and automated methods of analyzing fetal heart rate tests. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1517-1521.
12. Arduini D, Rizzo G, Gianini F, Garzetti GG, Romanini C. Computerized analysis of fetal heart rate II. Comparison with the interpretation of experts. *J Matern Fetal Investig* 1993;3:165-168.
13. Gagnon R, Campbell MK, Hunge C. A comparison between visual and computer analysis of antepartum fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:842-47.
14. Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. Comparison of visual analysis of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new National Institute of Child Health and Human Development guidelines with computer analysis by an automated fetal heart rate monitoring system. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:361-366.
15. Schneider EP, Schulman H, Farmakides G, Chan L. Clinical experience with antepartum computerized fetal heart rate monitoring. *J Matern Fetal Investig* 1992;2:41-44.
16. Farmakides G, Weiner Z. Análisis computarizado de la frecuencia cardiaca fetal. *Clin Obstet Ginecol* 1995; 1:111-118.
17. Farbiarz J, Álvarez DL. Complejidad, caos y sistemas biológicos. *Medicina* 2000;22:8-13. Disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/acad.medicina/Farbiarz.htm>. (gratis)

18. Martínez M. El paradigma emergente. Hacia una nueva teoría de la racionalidad científica. México: Editorial Trillas, S.A., 1997.p.175-203.
19. Vicens J. El valor de la salud. Una reflexión sociológica sobre la calidad de vida. 1ª ed. Siglo Veintiuno de España Editores S.A. España 1995; p.3-13
20. Echeverría R. El Búho de Minerva. Introducción a la filosofía moderna. 2ª Edición, Chile: Dolmen Ediciones, 1993.p. 241-263.
21. Trilla A. El caos y la predicción médica. *Med Clin* 1998; 110:619-620.
22. Briceño MA. Epistemología y medicina compleja. *Medicrit* 2005; 2(6):95-105. Disponible en [http://www.medicrit.com/Revista/V2N6\\_05/V2N6\\_95pdf](http://www.medicrit.com/Revista/V2N6_05/V2N6_95pdf). (gratuito)
23. Katz M. Fractals and the análisis of waveforms. *Comput Biol. Med* 1987;18:145-156
24. Martínez M. La nueva ciencia: su desafío, lógica y método. 1ª ed. Editorial Trillas S.A. México 1999.
25. Manian FA. Modern medicine and chaos theory. *JAMA* 1998; 279:836-839.
26. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet* 1996;347:1312-1314.
27. Goldberger AL. Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart. *Eng Med Biol Mag* 1992;11(2):47-52
28. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging* 2002;23:23-26.
29. Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 1991;59:945-949.
30. King C. Fractal and chaotic dynamics in nervous systems. *Prog Neurobiol* 1991;36:279-308.
31. Carvajal R, Vallverdu M, Caminal P. Análisis no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en casos normales y cardiopatías. *Rev Mex Ing Biomed* 2000; XXI:29-33.
32. Schechtman VL, Raete SL, Haper RK, Garfinkel A, Wilson AJ, Southall DP, Harper RM. Dynamic analysis of cardiac R-R intervals in normal infant and in infant who subsequent succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1992;31:606-612.
33. Peng CK, Mietus JE, Liu Y, Lee C, Hausdorff JM, Stanley HE, Goldberger AL, Lipsitz LA. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. *Annal Biomed Eng* 2002;30:683-692.
34. Eblen-Zajjur A, Salas R, Vanegas H. Fractal analysis of spinal dorsal horn neuron discharges by means of sequential fractal dimension D. *Comput Biol Med* 1996;26(1):87-95.
35. Oppenheimer LN, Lewinsky RM. Power spectral analysis of fetal heart rate. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:643-61.
36. Bozoki Z. Chaos theory and power spectrum analysis in computerized cardiotocography. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1997;7:163-8.
37. Cyzarz D, Van Leeuwen P, Bettermann H. Irregularities and nonlinearities in fetal period time series in the course of pregnancy. *Herzschr Elektrophys* 2000;11:179-183.
38. Signorini M, Magenes G, Cerutti S, Arduini D. Linear and nonlinear parameters for the analysis of fetal heart rate signal from cardiotocographic recordings. *Trans Biomed Eng* 2003;50:365-75.
39. Kobayashi H, Yoshida A, Kobayashi M, Hamada T, Noguchi Y, Yamada T. A new computerized analysis to precisely evaluate heart rate variability during the nonstress test. *Am J Perinatol* 2003;20:77-85.
40. Felgueiras CS, de Sá JP, Bernardes J, Gama S. Classification of foetal heart rate sequences based on fractal features. *Med Biol Eng Comput* 1998;36:197-201.
41. Boddy K, Robinson JS. External method for detection fetal breathing in uterus. *Lancet* 1971;2:1231-1233.



42. Devesa R, Torrents M, Muñoz A, Comas C, Carrera JM. Conductas fetales fisiológicas. En: Kurjak A, Carrera JM, editores. *Ecografía en medicina perinatal*. 1ª ed. Masson, S.A. España: 2000; p.527-41.
43. Patrick J, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breathing activity at 34-35 weeks gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:507-513.
44. Sosa A. *Ultrasonografía y clínica embrio-fetal*. Tomo I. 2ª edición. Editorial Tatum C.A. Valencia, Venezuela 2002; p.103-115.
45. Manning FA. Fetal biophysical profile score: current status. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17(1):147-62.
46. Faneite P. Salud fetal y perfil biofísico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996;56:21-28.
47. Bots RSGM, Nijhuils JG, Martin CB, et al. Human fetal eye movements: detection in uterus by ultrasonography. *Early Human Dev* 1981;5:87-94.
48. Sanz B. Procesos de auto-organización en sistemas sociales: la estructuración social del cuerpo humano. *Rev Mad*, N° 6, Mayo 2002, Departamento de Antropología, Universidad de Chile. Disponible en [Http://sociales.uchile.cl/publicaciones/mad/06/paper](http://sociales.uchile.cl/publicaciones/mad/06/paper).
49. Glass L, Mackey MC. *From clocks to chaos: the rhythms of life*. Princeton University Press. New Jersey 1988.
50. Barseley M. *Fractals everywhere*. 2ª ed. Academic Press. San Diego, California 1993.
51. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990;262:42-9
52. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23):215-220
53. Groome L, Mooney DM, Holland S, Smith LA, Atterbury J, Loizon P. Human fetuses have nonlinear cardiac dynamics. *J Appl Physiol* 1999;87:530-537.
54. Bruce EN. Temporal variations in the pattern of breathing. *J Appl Physiol* 1996;80:1079-1087.
55. Mackey MC, Glass L. Oscillation and chaos in physiological control system. *Science* 1977;197:287-289.
56. Winfree AT. *The geometry of biological time*. 2ª ed. Springer. New York 1980.
57. Chaffin DG, Goldberg CC, reed KL. The dimension of chaos in the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1425-9
58. Pincus SM, Viscarello RR. Approximate entropy: A regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:249-255.
59. Dawes GS, Moulden M, Sherl O, Redman CWG. Approximate entropy, a statistic of regularity, applied to fetal heart rate data before and during labor. *Obstet Gynecol* 1992;80:763-768.
60. Lai YC, Lerner D. Effective scaling regime for computing the correlation dimension from chaotic time series. *Physica 9D* 1998; 115:1-18.
61. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physics 9D* 1983;9:189-208.
62. Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2297-2301.
63. Yum MK, Kim J. A very-short-term intermittency of fetal hearts rates and developmental milestone. *Pediatr Res* 2003;53:915-919
64. Peng CK, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus JE, Stanley HE, Goldberger AL. Fractals mechanisms and heart rate dynamics. *J Electrocardiol* 1999;28:59-64.
65. Wolf A, Swift JB, Swinney LH, Vastano JA. Determining Lyapunov exponent from a time series. *Physica D* 1985;16:285-317.

66. Gough NAJ. Fractal analysis of foetal heart rate variability. *Physiol Meas* 1993;14:309-315.
67. Di Renzo GC, Montani M, Fioriti V, Clerici G et al. Fractal analysis: a new method for evaluating fetal heart rate variability. *J Perinat Med* 1996;24(3):261-9.
68. Kikuchi A, Unno N, Horikoshi T, Shimizu T, Kozuma S, Taketani Y. Changes in fractal features of fetal heart rate during pregnancy. *Early Hum Dev* 2005;81(8):655-661.
69. Yum MK, Park EY, Kim CR, Hwang JH. Alterations in irregular and fractal heart rate behavior in growth restricted fetuses *Eur J Obstet Gyn and Reprod Biol* 2001;94(1):51-58.
70. Lee JM, Park KS, Hwang JH, Park M, Yum MK. Chaotic and periodic heart rate dynamics in uncomplicated intrauterine growth restricted fetuses. *Early Hum Dev* 1998;53:121-8.
71. Yum MK, Kim K, Kim JH, Park. A consistent abnormality in the average local smoothness of fetal heart rate in growth-restricted fetuses affected by severe pre-eclampsia. *Hypertens Res* 2004;27:911-918.
72. Echeverría JC, Woolfson MS, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Pieri JF, Spencer CJ, James DK. Does fractality in heart rate variability indicate the development of fetal neural processes? *Physics* 2004;331:225-230.
73. Szeto H, Chen PY, Decena JA, Cheng Y, Wu DL, Dwyer G. Fractal properties of fetal breathing dynamics. *Am J Physiol* 1992;263:R141-R147.
74. Small M, Judd K, Lowe M, Stick S. Is breathing in infants chaotic? Dimension estimates for respiratory patterns during quiet sleep. *J Appl Physiol* 1999;86:359-376.
75. Mutch WAC, Harms S, Graham MR, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:319-23.
76. Frey U, Silverman M, Barabasi L, Suki B. Irregularity and power-law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* 1998;86:789-797.