

Caracterización de los Cambios en las Medidas de la HRV durante Episodios de Apnea del Sueño

P. Armañac-Julián^{1,2,*}, A. Martín-Montero^{1,3}, J. Lázaro^{1,2}, S. Kontaxis^{1,2}, D. Álvarez^{1,3}, D. Gozal⁴, R. Hornero^{1,3}, P. Laguna^{1,2}, G. Gutiérrez-Tobal^{1,2}, R. Bailón^{1,2}, E Gil^{1,2}

¹ CIBER-BBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, (*) parmanac@unizar.es

² Grupo BSICoS, Universidad de Zaragoza, I3A-IIS Aragón, España

³ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁴ Child Health Research Institute, Universidad de Missouri School of Medicine, Columbia MO, Estados Unidos

Resumen

La literatura científica ha establecido que la apnea obstructiva del sueño (OSA) genera una dominancia del sistema nervioso simpático durante el sueño de los pacientes pediátricos afectados. Estos estudios se basan en la medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV). Sin embargo, no se ha realizado un análisis profundo que compare las medidas de la HRV en los propios episodios de apnea durante el sueño y en los periodos de respiración normal por separado, lo que permitiría caracterizar si el aumento de la dominancia simpática se debe solo a una respuesta autonómica instantánea causada por cada apnea o si hay una activación simpática sostenida a lo largo de toda la noche. En este trabajo, se evalúan tanto las métricas de HRV temporales como frecuenciales, junto con nuevas bandas espectrales, recientemente identificadas como específicas en 311 pacientes pediátricos con OSA. El análisis estadístico pareado no paramétrico muestra diferencias claramente significativas en la HRV de cada paciente pediátrico, comparando entre eventos de apnea y respiración normal durante el sueño. Tales hallazgos son aplicables para todas las métricas de HRV excepto RMSSD y la potencia de banda HF, cuya interpretación durante los eventos de apnea pasa a ser cuestionable. Si bien todos los estudios anteriores analizaron la HRV ya sea para los registros completos o después de eliminar los eventos de apnea, los resultados obtenidos en este trabajo resaltan la necesidad de realizar el análisis de la HRV teniendo en cuenta tanto los periodos de apnea como los de respiración normal.

1. Introducción

Cuando la apnea obstructiva del sueño (*Obstructive Sleep Apnea*, OSA) pediátrica es persistente, las alteraciones fisiológicas inducidas por la OSA derivan en importantes comorbilidades cardiovasculares tales como somnolencia excesiva, hipertensión o hipercolesterolemia. Estudios previos, usando polisomnografía (*Polysomnography*, PSG), revelaron una alteración del sistema nervioso autónomo (*Autonomic Nervous System*, ANS) durante el sueño en pacientes que padecían OSA moderada o severa en comparación con sujetos controles sanos [1]. En este contexto, se viene utilizando la monitorización no invasiva del ANS, a través del análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV), para cuantificar este aumento de la dominancia simpática.

La respuesta fisiológica a la apnea tiene un patrón característico de bradicardia-taquicardia que termina con un aumento agudo de la actividad simpática, la cual puede

desencadenar una alta excitación [1]. Tal y como se ha mencionado, estas variaciones debidas a la OSA se relacionan con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en los niños [2]. Sin embargo, todos los estudios que se han realizado hasta el momento han abordado las diferencias en las etapas del sueño pero han obviado por completo los efectos que tienen la presencia o no de los periodos de apnea en los valores de HRV que se obtienen [3,4], o incluso han excluido directamente de su análisis aquellos segmentos de HRV que contenían episodios apneicos [5–7]. En otras palabras, el aumento de la dominancia simpática observado en los pacientes con OSA puede estar sesgado por la activación simpática tan característica y fuerte que tiene lugar solo en respuesta a los episodios de apnea [8], y estará más sesgada todavía en los pacientes con mayor cantidad de eventos apneicos. Esto enmascara el comportamiento de cualquier índice ANS y es posible que los resultados de HRV no reflejen el estado basal del organismo [1].

El objetivo de este trabajo es caracterizar y comparar las métricas de HRV, considerando la presencia o no de eventos apneicos. Se analiza en un conjunto de pacientes pediátricos con síntomas de OSA, con la HRV obtenido en tres partes por separado: durante los propios eventos de apnea, con actividad simpática aguda; durante la respiración normal en el sueño y para los registros nocturnos completos. Esto tiene como finalidad ayudar a interpretar los índices fisiológicos de HRV, y así evaluar si el aumento de la dominancia simpática se debe solo a una respuesta autonómica instantánea a cada apnea o si hay una activación simpática sostenida a lo largo del sueño.

De manera adicional, se estudian también las diferencias en tres nuevas bandas espectrales de HRV específicas de la OSA pediátrica. Estas bandas han sido recientemente definidas y caracterizadas, y se ha demostrado que establecen una relación causal entre los cambios en la actividad en esas bandas y los cambios tanto en la gravedad como en la resolución de la OSA [9].

2. Materiales

En torno a 2012, se realizó un ensayo prospectivo aleatorizado para la evaluación de la prueba de adenoamigdalectomía infantil (*Childhood Adenotonsillectomy*, CHAT). Fue un ensayo diseñado para evaluar la

eficacia de dicho tratamiento para la OSA en pacientes pediátricos [10]. Nuestro estudio incluye a 311 de esos niños con síntomas de OSA, de entre 5-10 años. Los pacientes pediátricos fueron reclutados para una PSG nocturna en el laboratorio clínico antes del tratamiento de la OSA. Se utilizó el índice de apnea-hipopnea (*Apnea-Hypopnea Index*, AHI) para establecer la gravedad de la OSA [10], distinguiendo entre OSA leve ($1 \leq AHI < 5$), moderada ($5 \leq AHI < 10$) y severa ($10 \leq AHI$). Como base del estudio, no había ningún sujeto sin OSA ($AHI < 1$). Del total de pacientes analizados, hay 130 con OSA leve, 105 con OSA moderada y 76 con OSA severa.

De los registros de la PSG, utilizamos el electrocardiograma, y las señales respiratorias torácicas y abdominales. Además, se extraen los segmentos de apnea-hipopnea del sueño etiquetados por los clínicos especialistas de OSA, además del AHI correspondiente de cada paciente.

3. Métodos

3.1. Análisis de la HRV guiado por respiración

Debido a la mayor tasa respiratoria observada en niños, en ocasiones por encima de las 24 r.p.m (0.4 Hz), es imprescindible realizar un análisis de la HRV guiada por la respiración. Para ello, es necesario estimar primero la frecuencia respiratoria instantánea, $F_r(n)$. Esto se consigue a partir de las señales respiratorias torácica y abdominal, utilizando un método de promediado espectral condicionado por la picudez de la señal [11]. Se muestra un ejemplo ilustrativo de este algoritmo en la Figura 1.

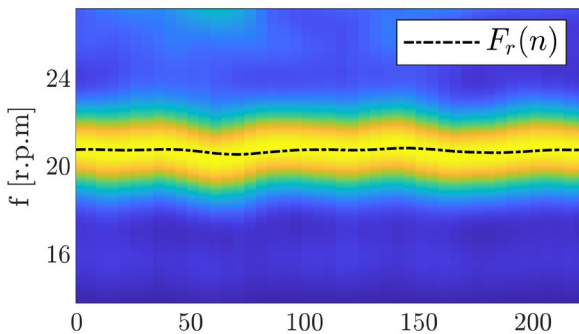


Figura 1. Estimación de la frecuencia respiratoria instantánea, $F_r(n)$, mediante el promediado espectral condicionado por la picudez de la señal [11], en respiraciones por minuto [r.p.m.].

A continuación, los latidos del corazón se detectan en el electrocardiograma con un algoritmo basado en *Wavelets* [12]. A partir de la serie de latidos R-R, el modelo de modulación de frecuencia de pulso integral (*Integral Pulse Frequency Modulation*, IPFM) se utiliza para estimar la señal HRV [13], muestreada a 4 Hz. Después de la corrección de los latidos ectópicos [13], el intervalo de latidos normal a normal (NN) se usa para calcular las métricas temporales de la HRV: la frecuencia cardíaca media (mHR), la desviación estándar de los intervalos NN (*Standard Deviation of NN intervals*, SDNN) y la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de NN (*Root Mean Square of Successive Differences*, RMSSD).

Las métricas frecuenciales de HRV son la potencia en la banda de baja frecuencia (*Low Frequency*, LF): $\Omega_{LF} = [0,04, 0,15]$ Hz; y la potencia en la banda de muy baja frecuencia (*Very Low Frequency*, VLF): $\Omega_{VLF} = [0,0033, 0,04]$ Hz. La banda de alta frecuencia (*High Frequency*, HF) se redefine, y es variante en el tiempo y centrada en la frecuencia respiratoria: $\Omega_{HF}(n) = F_r(n) \pm 0,125$ Hz [8]. Además, estudios previos identificaron nuevas bandas espectrales de HRV específicas para la estratificación de la OSA pediátrica [9], siendo: $\Omega_{B1} = [0,001, 0,005]$ Hz, $\Omega_{B2} = [0,028, 0,074]$ Hz y $\Omega_{BR}(n) = F_r(n) \pm 0,04/2$ Hz. Todos los parámetros de frecuencia se calculan utilizando una distribución de tiempo-frecuencia perteneciente a la clase de Cohen [14]. De esta forma, la potencia en cada banda frecuencial se monitoriza de manera continua para los registros nocturnos completos, a la frecuencia de remuestreo de 4 Hz, tal y como se puede observar en la Figura 2.

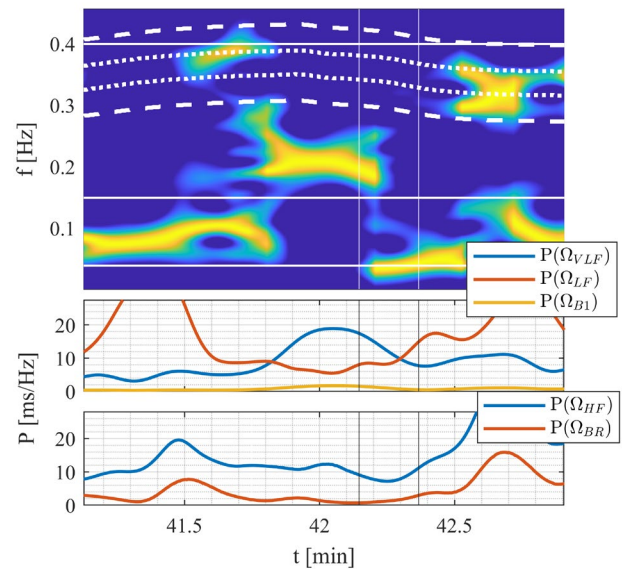


Figura 2. Mapa Tiempo-Frecuencia de la señal de HRV y señales continuas de potencia obtenidas. Existe un tramo de apnea marcado: 42':14''–42':36''. Las líneas blancas discontinuas y de puntos en el panel superior se corresponden con las bandas centradas en la respiración, $\Omega_{HF}(n)$ y $\Omega_{BR}(n)$, respectivamente.

3.2. Efectos de la Apnea sobre la HRV

Para analizar el efecto de las apneas sobre la HRV, se identifica cada uno de los segmentos de apnea-hipopnea anotados. Como se ha mencionado, la potencia frecuencial de cada banda HRV se obtiene continuamente a 4 Hz, durante toda la noche. Por tanto, a partir de las señales de potencia continuas para todo el registro, se puede realizar fácilmente un análisis por separado para los tramos de respiración normal durante el sueño y para los episodios de apnea, allá donde los episodios de apnea estén etiquetados, tal y como se puede observar en la Figura 2. Cabe destacar que, para cada evento apneico, se incluyen también los 5 segundos previos al inicio de la apnea y los 15 segundos después de su finalización, incluyendo así el patrón de compensación/recuperación de taquicardia posterior al episodio de apnea [8].

<i>(N=311)</i>	<i>En Respiración Normal</i>			<i>En Apnea</i>			<i>Registro Completo</i>			<i>p-valor</i> <i>Test Friedman</i>
	<i>leve</i>	<i>moderada</i>	<i>severa</i>	<i>leve</i>	<i>moderada</i>	<i>severa</i>	<i>leve</i>	<i>moderada</i>	<i>severa</i>	
<i>% tiempo</i>	99%	98%	95%	1%	2%	5%	100%	100%	100%	
<i>mHR</i> ¹	87	90	92	89	90	92	87	90	92	**
<i>SDNN</i> ²	104	108	89	102	96	97	105	109	91	**
<i>RMSSD</i> ²	77	78	58	60	56	60	76	77	58	.
<i>P(Ω_{VLF})</i> ³	1,81	1,77	1,82	11,92	11,10	11,36	1,89	1,93	2,25	**
<i>P(Ω_{LF})</i> ³	7,70	6,86	6,93	33,63	34,30	36,16	7,90	7,27	8,07	**
<i>P(Ω_{HF})</i> ³	24,78	23,38	25,34	10,64	10,31	13,02	24,56	22,96	24,47	.
<i>P(Ω_{B1})</i> ³	0,17	0,17	0,17	1,11	1,02	1,03	0,18	0,18	0,21	**
<i>P(Ω_{B2})</i> ³	2,00	1,94	2,00	13,31	12,65	13,25	2,08	2,10	2,45	**
<i>P(Ω_{BR})</i> ³	13,49	12,87	13,83	1,32	1,17	1,84	13,17	12,28	12,25	**

Tabla 1. Valores promedios de la mediana para las métricas de HRV de los 311 pacientes, calculados por separado en la respiración normal, en los episodios de apnea y en los registros completos. A la derecha del todo, se muestra el resultado del análisis estadístico Friedman pareado, con una marca en el caso de que exista significancia (p -valor < 0.01). Unidades: ¹[b.p.m]; ²[ms]; ³[ms/Hz].

3.3. Análisis Estadístico

Para cada paciente se obtiene el valor mediano de cada una de las métricas de la HRV, de los registros completos, en los eventos de apnea y después de excluirlas. Por último, para cada paciente, se aplica una prueba Friedman de rango con signo, pareada, para evaluar las diferencias observables (p -valor < 0.01), para cada paciente, entre los valores obtenidos en los registros completos, frente a los valores obtenidos tanto en los eventos de apnea como en los registros nocturnos después de excluir los eventos de apnea.

4. Resultados y Discusión

Para cada paciente y cada métrica se obtiene el valor de la mediana. Los valores promedios se muestran en la Tabla 1, por separado: en los episodios de apnea, en la respiración normal durante el sueño, después de eliminar los eventos de apnea, y para los registros completos. Además, con fines ilustrativos, los valores promedio de todos los pacientes se representan por separado con respecto a los grupos de OSA leve, moderada y severa. También se muestra la significancia estadística del análisis pareado, comparando, para cada paciente, los valores en episodios de apnea vs. valores en respiración normal durante el sueño y los valores en el registro completo.

Se observan claras diferencias significativas (p -valor < 0.01) para todas las métricas, excepto para los parámetros RMSSD y $P(\Omega_{HF})$. Estas diferencias tan claras eran algo esperable, aunque no se habían reportado en estudios previos. Con estos resultados podemos afirmar la importancia de derivar índices por separado en los eventos de apnea y en la respiración normal durante el sueño. Al contrario de lo que se ha hecho hasta ahora, se debe hacer una interpretación fisiológica diferente y particular en estas dos situaciones, para evitar sesgos en la interpretación. Tanto los eventos de apnea como la respiración normal durante el sueño contienen información del SNA, pero las situaciones son totalmente diferentes: en el primero, los

pacientes están bajo un estrés severo y en el otro, están totalmente relajados.

Algunas diferencias claras son visibles en los valores promediados que comparan los resultados de apnea frente a los de no apnea. La banda Ω_{B2} está fuertemente relacionada con la presencia de apnea, y los cambios en esta banda se atribuyeron específicamente a los mediadores de resolución de OSA [9]. El aumento repentino y significativo de las bandas Ω_{B2} , Ω_{VLF} y Ω_{LF} durante la apnea puede explicarse por el patrón característico de taquicardia-bradicardia durante la apnea, que coincide con la frecuencia de estas bandas. Notar que en promedio es posible que no se observen diferencias entre los parámetros comparando, por ejemplo, valores en respiración normal con respecto a valores en el registro completo. Sin embargo, es necesario remarcar el hecho de que se ha realizado un análisis estadístico pareado, por lo que las diferencias que se obtienen son intrínsecas a cada paciente, aunque las alteraciones en el ANS a causa de los tramos de apnea parecen enmascararse con la mayor presencia de tramos de respiración normal al analizar el registro completo.

Vale la pena mencionar el hecho de que la $P(\Omega_{HF})$, y el RMSSD relacionado con él, no dieron como resultado diferencias significativas. En primer lugar, como ya se ha mencionado, el uso de la banda de HF modificada, en lugar de la clásica, está específicamente incentivado por el aumento de la tasa respiratoria observado en niños, superior a 24 rpm, es decir, 0,4 Hz. Sin embargo, esta banda no mostró diferencias entre los eventos de apnea y la respiración normal durante los períodos de sueño. Por tanto, la interpretación de estos índices durante las apneas resulta cuestionable. En el caso de $P(\Omega_{HF})$, hay dos problemas. El primero, que es metodológico, es qué estimar y cómo estimar la frecuencia respiratoria durante los episodios de apnea. El segundo es fisiológico, como ocurre con la RMSSD, ya que estos parámetros están relacionados con la respiración y la actividad parasimpática, y es justo lo contrario de lo que ocurre durante un evento de apnea.

Si bien todos los estudios anteriores analizaron la HRV para los registros nocturnos o después de eliminar los eventos de apnea, los resultados obtenidos en este trabajo resaltan la necesidad de realizar el análisis por separado para una interpretación completa de los índices de HRV, tanto en eventos de apnea como en respiración normal. Además, es muy posible y recomendable que también sea necesario separar por etapas del sueño, con el objetivo de evaluar sus contribuciones y efectos sobre la desregulación autonómica en la OSA pediátrica [5].

De hecho, para los estudios que eliminan los segmentos de HRV con eventos apneicos [5-7], sus resultados estarán sesgados por el nivel de severidad de los pacientes, ya que han eliminado una cantidad considerablemente mayor de segmentos en los pacientes del grupo OSA severo o moderado, con respecto a los pacientes con una OSA leve.

5. Conclusión

Este trabajo exhibe las importantes diferencias que existen en las métricas de HRV, considerando el análisis completo, separando en episodios de apnea, con fuerte actividad simpática y los valores obtenidos en respiración normal durante el sueño. De hecho, este trabajo evidenció que la interpretación de la potencia en la banda de HF y la RMSSD pueden no ser medidas adecuadas durante los eventos de apnea.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por CIBER-BBN (ISCIII) bajo el proyecto SleepyHeart, cofinanciado con el “Fondo Europeo de Desarrollo Regional” (FEDER), por el “Ministerio de Ciencia e Innovación” bajo los proyectos PID2020-115468RBI00, PDC2021-120775 y PID2021-126734OB-C21, y por Gobierno de Aragón (Grupo de Referencia BSICoS T39-20R).

Referencias

[1] E. Tobaldini, L. Nobili, S. Strada, K. R. Casali, A. Braghiroli, and N. Montano, “Heart rate variability in normal and pathological sleep,” *Front. Physiol.*, vol. 4, no. October, pp. 1–11, 2013, doi: 10.3389/fphys.2013.00294.

[2] C. L. Marcus *et al.*, “Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome,” *Pediatrics*, vol. 130, no. 3, pp. e714–e755, Sep. 2012, doi: 10.1542/peds.2012-1672.

[3] R. S. C. Horne *et al.*, “The impact of sleep disordered breathing on cardiovascular health in overweight children,” *Sleep Med.*, vol. 41, pp. 58–68, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.sleep.2017.09.012.

[4] Y. Wu *et al.*, “Autonomic nervous function and low-grade inflammation in children with sleep-disordered

breathing,” *Pediatr. Res.*, vol. 91, no. 7, pp. 1834–1840, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41390-021-01691-4.

[5] L. C. Nisbet *et al.*, “Nocturnal autonomic function in preschool children with sleep-disordered breathing,” *Sleep Med.*, vol. 14, no. 12, pp. 1310–1316, 2013, doi: 10.1016/j.sleep.2013.07.010.

[6] A. Vlahandonis *et al.*, “Long-term changes in heart rate variability in elementary school-aged children with sleep-disordered breathing,” *Sleep Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 76–82, 2014, doi: 10.1016/j.sleep.2013.06.023.

[7] D. Liao *et al.*, “Sleep-disordered breathing in children is associated with impairment of sleep stage-specific shift of cardiac autonomic modulation,” *J. Sleep Res.*, vol. 19, no. 2, pp. 358–365, Mar. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00807.x.

[8] J. Milagro *et al.*, “Autonomic Dysfunction Increases Cardiovascular Risk in the Presence of Sleep Apnea,” *Front. Physiol.*, vol. 10, no. 620, May 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00620.

[9] A. Martín-Montero *et al.*, “Heart rate variability as a potential biomarker of pediatric obstructive sleep apnea resolution,” *Sleep*, vol. 45, no. 2, pp. 1–9, Feb. 2022, doi: 10.1093/sleep/zsab214.

[10] S. Redline *et al.*, “The Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT): Rationale, Design, and Challenges of a Randomized Controlled Trial Evaluating a Standard Surgical Procedure in a Pediatric Population,” *Sleep*, vol. 34, no. 11, pp. 1509–1517, Nov. 2011, doi: 10.5665/sleep.1388.

[11] S. Kontaxis *et al.*, “ECG-Derived Respiratory Rate in Atrial Fibrillation,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 67, no. 3, pp. 905–914, Mar. 2020, doi: 10.1109/TBME.2019.2923587.

[12] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, “A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, no. 4, pp. 570–581, Apr. 2004, doi: 10.1109/TBME.2003.821031.

[13] R. Bailón, G. Laouini, C. Grao, M. Orini, P. Laguna, and O. Meste, “The Integral Pulse Frequency Modulation Model With Time-Varying Threshold: Application to Heart Rate Variability Analysis During Exercise Stress Testing,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, no. 3, pp. 642–652, Mar. 2011, doi: 10.1109/TBME.2010.2095011.

[14] M. Orini, R. Bailon, L. T. Mainardi, P. Laguna, and P. Flandrin, “Characterization of Dynamic Interactions Between Cardiovascular Signals by Time-Frequency Coherence,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 3, pp. 663–673, Mar. 2012, doi: 10.1109/TBME.2011.2171959.

Contacto: Pablo Armañac-Julián, Universidad de Zaragoza, I3A, Ed. Ada Byron, Zaragoza (España), parmanac@unizar.es