

Relación entre la Variabilidad de Ritmo Cardíaco y las caídas en la amplitud de oscilación de la señal Fotopleletismográfica de Pulso durante apneas en niños

E. Gil¹, M.O. Mendez², O. Villantieri², J. Mateo², J.M. Vergara³, A.M. Bianchi², P. Laguna¹

¹ Grupo de Tecnologías de la Comunicación, I3A, Universidad de Zaragoza, España, {edugilh,laguna,jmateo}@unizar.es

² Departamento de Ingeniería Biomédica, Politecnico di Milano, Italia
{martin.mendez,annamaria.bianchi}@biomed.polimi.it

³ Unidad de Sueño, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España, vergeur@comz.org

Resumen

En este estudio analizamos la variabilidad de ritmo cardíaco (VRC) durante los periodos de disminución en la amplitud de las oscilaciones de la señal fotopleletismográfica de pulso (PPG), (DAP), como forma de distinguir los DAP asociados a apneas de los que no, suponiendo que el sistema nervioso autónomo se comporta de distinta manera en ambos casos.

En el estudio se utilizaron 45 fragmentos de registros polisomnográficos correspondientes con un evento DAP, libres de artefactos u otros eventos fisiológicos, y que fueron clasificados como apnéicos o no-apnéicos. Se realizó un procesamiento de la VRC obteniendo diferentes índices tanto temporales como frecuenciales. En el análisis tiempo-frecuencia de la VRC se empleó la Smooth Pseudo Wigner-Ville Distribution.

Los resultados obtenidos muestran que comparando la zona DAP con la pre-DAP aparece un incremento del 118% del balance simpato-vagal (medido con la ratio baja frecuencia frente alta frecuencia) en el caso de apnea, mientras que en el caso de que no exista apnea es solo del 56%, siendo las diferencias estadísticas altamente significativas ($p=0.002$). Esto indica que el incremento de la actividad simpática durante DAP es mayor en caso de que existan apneas. Varios índices mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, de forma que la VRC parece mejorar la utilidad de la señal PPG en los estudios del sueño.

1. Introducción

El síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS), el más común de los trastornos respiratorios del sueño (DRS), se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que produce periodos de cese de la respiración [1]. La prevalencia del SAOS se estima en un 2% o 3% en niños, la mayoría de ellos sin diagnosticar y por tanto sin tratar. La fragmentación del sueño y la modificación del intercambio de gases con la sangre produce un mal funcionamiento del proceso restaurativo asociado al sueño e induce lesiones a nivel químico y estructural de las células del sistema nervioso central. Esto no solo causa somnolencia diurna sino que también incide en la hipertensión sistémica, en un aumento de los problemas cardiovasculares y arritmias. La infancia es un periodo crítico en la adquisición de habilidades sociales y las

bases educativas, y la repetición de problemas relacionados con la fragmentación del sueño en estas etapas tan críticas del desarrollo puede afectar en gran medida tanto a la motivación como al comportamiento de los niños.

El método de referencia para el diagnóstico del SAOS es la polisomnografía nocturna (PSG). Esta prueba tiene un coste elevado y requiere de expertos técnicos. Es por esto que el estudio de diversas señales fisiológicas alternativas y su posible utilidad diagnóstica para este tipo de patologías ha tomado notable importancia. Una de las posibles es el uso de la señal fotopleletismográfica de pulso (PPG) que es un método sencillo y útil para medir la componente pulsátil del latido cardíaco y evaluar la circulación periférica. Esta señal se obtiene de forma no invasiva mediante sistemas de pulsioximetría.

Varios estudios indican que cuando ocurre una apnea se produce un aumento de la actividad simpática. La hipoxia juega un papel importante en esta relación. Este aumento está asociado con una vasoconstricción y posiblemente relacionado con un arousal transitorio [2,3]. La vasoconstricción se refleja en la señal PPG en una disminución de la amplitud de las oscilaciones (DAP) [4]. Una detección automática de estas atenuaciones puede servir para cuantificar indirectamente las apneas del sueño [5]. Existen estudios acerca del diagnóstico del SAOS basados en una detección de las vasoconstricciones usando una medida del tono arterial periférico, que es una señal fisiológica similar a PPG [6]. Algunos estudios han analizado la relación existente entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y la PPG [4].

No obstante, no todos los eventos DAP están relacionados con una apnea [7]. Estos eventos es posible que estén relacionados con arousals no asociados a apneas. Por tanto, es necesario el uso de criterios alternativos que permitan discriminar los eventos DAP asociados a apneas de los no-apnéicos. Según [8] la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) podría ser una alternativa interesante como también proponen Schnall et al. [6].

En este estudio analizamos la VRC durante los episodios DAP con la intención de relacionar o no estos eventos autonómicos de forma precisa con las apneas.

2. Datos

El estudio incluye 6 registros (2 niños y 4 niñas) cuya edad promedio es de 9.16 ± 7.27 años (media \pm D.E.). Los estudios del sueño se realizaron en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, por medio de un polígrafo digital (EGP800, Bitmed) registrando seis canales de EEG, dos electro-oculogramas, un canal de electromiograma submentoniano, dos canales de ECG, un canal para el flujo aéreo (termistor oronasal) y dos canales para determinar el esfuerzo respiratorio mediante bandas pletismográficas en pecho y abdomen. La PPG y el nivel de saturación de oxígeno arterial (SaO₂) se registraron continuamente por medio de un oxímetro de pulso (COSMO ETCO₂/SpO₂ Monitor Novamatrix, Medical Systems). Todas las señales se registraron con una frecuencia de muestreo $f_m=100$ Hz excepto los canales ECG que se muestrearon a $f_m=500$ Hz. Los registros PSG fueron anotados manualmente según criterios estándar. El diagnóstico clínico en todos los casos indicó que no presentaban DRS.

3. Métodos

3.1. Detección de eventos DAP

El primer paso en este estudio fue la detección de los eventos DAP. La señal PPG fue analizada usando el método descrito en [5].

Este detector se basa en una etapa de preprocesado donde se suprime la media de la señal, una etapa de detección de envolvente utilizando para ello la serie de la raíz del valor cuadrático medio y finalmente una regla de decisión con umbral adaptativo. El detector además incluye una etapa de detección de artefactos basada en los parámetros Hjorth.

Los eventos DAP sin artefactos ni otros eventos en los 40 s previos y 50 s posteriores se clasificaron manualmente como apnéicos y no-apnéicos por un experto médico en base a las señales respiratorias de la PSG. En el análisis se emplearon un total de 45 eventos DAP (10 apnéicos, 35 no-apnéicos) pertenecientes a niños sin DRS. Todos los eventos apnéicos corresponden a apneas centrales.

3.2. Análisis VRC. Procesado de señal ECG.

Se realizó un análisis de VRC para extraer diferentes índices tanto temporales como frecuenciales y estudiar su valor para discriminar entre los eventos DAP apnéicos y los no-apnéicos.

Previo a la detección del QRS, se realizó un preprocesado para incrementar la precisión en la detección eliminando el efecto del ruido. Se emplearon técnicas de filtrado no lineal en la eliminación de la interferencia de la red eléctrica [9]. Para la detección del QRS se empleó un delineador de la señal ECG basado en técnicas wavelet [10]. Posteriormente, para incrementar la resolución temporal hasta una frecuencia de muestreo equivalente de 2000 Hz se realizó un interpolado por splines en torno a cada detección de la onda R.

Para determinar los latidos normales que son los que se tuvieron en cuenta en la generación del tacograma de intervalos se aplicó una regla de exclusión de latidos anómalos [11].

Puesto que esta señal de ritmo cardíaco es claramente no estacionaria se utilizó la Smooth Pseudo Wigner-Ville Distribution (SPWVD) para analizar los parámetros espectrales en el plano tiempo-frecuencia.

Esta distribución [12] se caracteriza por un suavizado independiente, en tiempo y frecuencia, generado respectivamente por las ventanas $\gamma(t)$ y el producto de $\eta(\tau/2) \eta^*(-\tau/2)$ y se define como:

$$SPWVD_x(t, f) = \iint_{\tau, \tau'} \varphi(t - t', \tau) x(t' + \frac{\tau}{2}) x^*(t' - \frac{\tau}{2}) e^{-j2\pi f \tau} dt' d\tau \quad (1)$$

$$\varphi(t, \tau) = \gamma(t) \eta\left(\frac{\tau}{2}\right) \eta^*\left(-\frac{\tau}{2}\right) \quad (2)$$

3.3. Análisis estadístico

Para cada evento DAP se definieron tres ventanas de 5 s de duración cada una: 1) control (comienza 10 s antes del evento DAP), 2) durante DAP (comienza 2 s después del inicio del evento DAP), 3) posterior (comienza 15 s después del inicio del evento DAP).

En cada ventana de análisis se calcularon parámetros temporales como la media (\overline{RR}) y la desviación estándar del tacograma de intervalos. También se estimó el incremento en la señal RR en torno al inicio del evento DAP, ver figura 1.

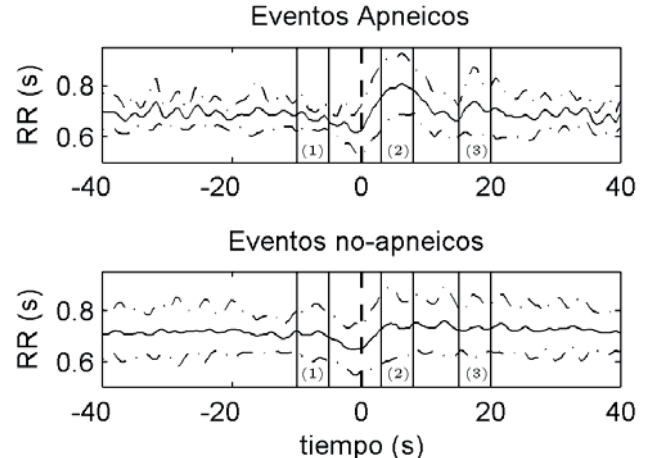


Figura 1. RR media \pm D.E. durante eventos apnéicos y no-apnéicos. Ventanas de análisis (1 control, 2 durante, 3 posterior). La línea punteada marca el inicio DAP.

La energía total, las componentes frecuenciales de alta (HF), baja (LF) y muy baja (VLF), el ratio baja respecto a alta frecuencia (LF/HF) se calcularon del espectro de energía mediante procedimientos estándar para cada instante de tiempo t . Se calcularon las componentes frecuenciales de alta y baja frecuencia normalizadas respecto a la energía total (HF_n) y (LF_n) respectivamente. Se analizaron los incrementos Δ entre los valores de cada parámetro I entre las ventanas durante y posterior con respecto a la de control $\Delta I_{cd} = I_{con} - I_{dur}$; $\Delta I_{cp} = I_{con} - I_{pos}$.

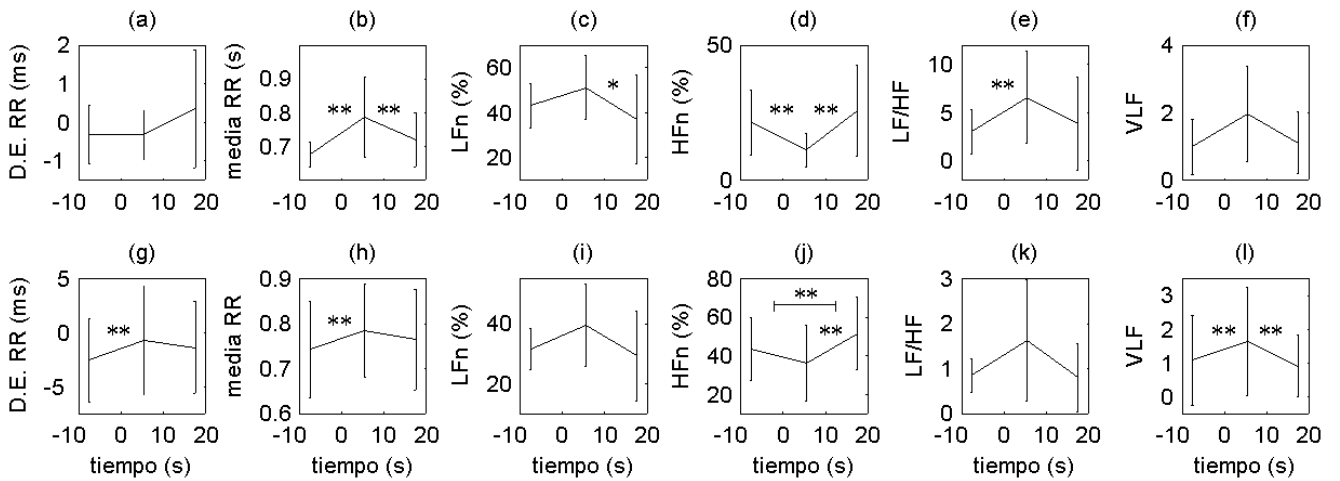


Figura 2. Test One way ANOVA para medidas repetidas. Apnéicos (a-f), No-apnéicos (g-l). * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

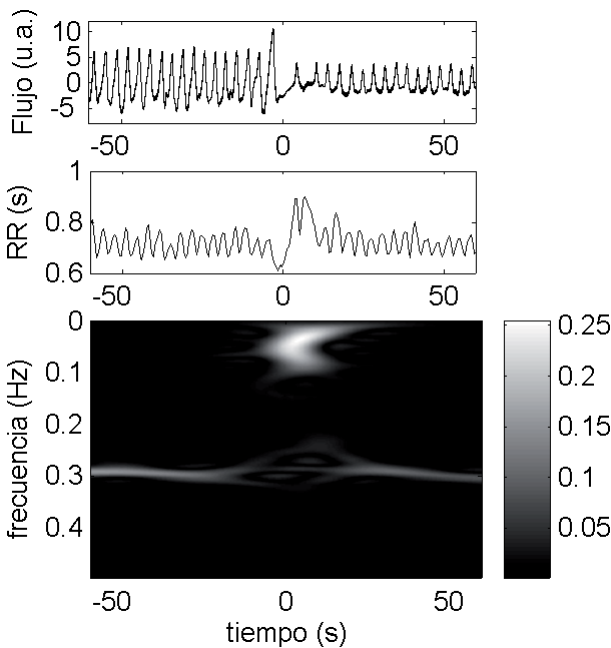


Figura 3. SPWVD de la señal RR de un evento DAP apnéico.

Se realizó el test estadístico One way ANOVA para medidas repetidas para comparar la evolución temporal de los diferentes índices de VRC en las diferentes ventanas de análisis para cada grupo. Para evaluar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) se empleó un análisis Bonferroni's all pairs post-hoc. En la comparación de las variaciones de los parámetros en las ventanas de análisis de los eventos DAP entre el grupo de apnéicos y no-apnéicos se empleó el T-test para dos muestras.

4. Resultados

La figura 1 muestra el RR media \pm D.E. en eventos apnéicos y no-apnéicos. En ambos casos ocurre un descenso en los intervalos RR justo antes del inicio del evento DAP seguido de un marcado incremento. Como se puede apreciar en la figura, este incremento es mayor en los eventos apnéicos (2.27 ± 0.09) segundos que en los

no-apnéicos (0.24 ± 0.11) segundos, pero no presenta diferencias estadísticamente significativas.

El resultado del test ANOVA para cada parámetro se muestra en la figura 2. El patrón es muy similar para los dos grupos, apnéicos y no-apnéicos, pero los cambios son algo mayores en el caso de los apnéicos. Un aumento en LFn asociado a una disminución de HFn en la ventana de análisis durante el evento DAP, seguido de un incremento en HFn y una reducción en LFn en la ventana posterior reflejan una activación del sistema simpático seguido de un periodo de recuperación con un incremento vagal, ver figura 3. Algunos parámetros como la media del RR, LFn, HFn y LF/HF en el grupo de apnéicos y la desviación estándar del RR, la media del RR, HFn y VLF en el grupo de no-apnéicos mostraron diferencias estadísticas significativas durante el test. Los resultados del T-test para cada ventana de análisis se muestran en la tabla 1. Estos resultados reflejan diferencias estadísticas entre los grupos principalmente en la ventana de análisis durante el DAP para LFn, HFn, y LF/HF. Esto indica que no existen diferencias relevantes entre los dos grupos antes y después del evento DAP y que las diferencias durante el DAP se deben a que los cambios son más marcados en el caso de apneas. Durante los eventos DAP se aprecia un descenso en la actividad vagal del 50% para los apnéicos frente a un 12% de los no-apnéicos medido en la banda de alta frecuencia, así como un incremento del 118% del balance simpato-vagal medido con el ratio LF/HF en el caso de apnea, mientras que el incremento que se da en caso de que no exista apnea es del 56%, siendo las diferencias estadísticas más significativas en el incremento del balance simpato-vagal que en el parasimpático. Este comportamiento se refleja en los parámetros incrementales mostrados en la tabla 2, donde las diferencias estadísticas aparecen en el incremento de los parámetros entre la ventana de control y la ventana durante DAP.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha investigado la VRC durante eventos DAP, analizando las diferencias entre los eventos DAP asociados a apneas y los que no presentan dicha

	Ventana de control			Ventana durante DAP			Ventana posterior		
	apnéico	no-apnéico	p	apnéico	no-apnéico	p	apnéico	no-apnéico	p
\overline{RR}	0.67 ± 0.035	0.71 ± 0.086	0.257	0.78 ± 0.12	0.74 ± 0.11	0.241	0.72 ± 0.08	0.73 ± 0.09	0.716
LF	43.05 ± 10.06	30.91 ± 13.40	0.011*	51.10 ± 14.13	35.06 ± 15.84	0.006**	37.19 ± 19.73	30.46 ± 14.81	0.246
HF	21.29 ± 11.85	32.89 ± 22.96	0.133	11.21 ± 6.15	28.99 ± 22.86	0.019*	25.75 ± 16.97	39.44 ± 23.42	0.093
LF/HF	3.02 ± 2.33	1.90 ± 1.96	0.137	6.60 ± 4.78	2.75 ± 2.97	0.003**	3.88 ± 4.83	1.96 ± 3.94	0.202
VLF	0.99 ± 0.81	0.81 ± 0.85	0.550	1.97 ± 1.41	1.30 ± 1.20	0.143	1.10 ± 0.91	0.74 ± 0.66	0.171

Tabla 1. T-test para cada ventana de análisis.

I	$\Delta I_{cd} = I_{con} - I_{dur}$		
	apnéico	no-apnéico	p
\overline{RR}	-0.11 ± 0.09	-0.03 ± 0.07	0.005**
LF	-8.04 ± 10.56	-4.14 ± 12.28	0.368
HF	10.08 ± 6.70	3.89 ± 8.94	0.048*
LF/HF	-3.57 ± 2.97	-0.84 ± 2.19	0.002**
VLF	-0.97 ± 1.58	-0.49 ± 0.75	0.177

I	$\Delta I_{cp} = I_{con} - I_{pos}$		
	apnéico	no-apnéico	p
\overline{RR}	-0.04 ± 0.06	-0.02 ± 0.04	0.22
LF	5.86 ± 16.61	0.45 ± 15.97	0.35
HF	-4.45 ± 9.53	-6.54 ± 12.45	0.62
LF/HF	-0.87 ± 3.15	-0.06 ± 4.05	0.56
VLF	-0.11 ± 1.13	0.06 ± 0.50	0.47

Tabla 2. T-test para parámetros de incremento

asociación. En el estudio se han definido diferentes parámetros tanto temporales como frecuenciales. Los resultados muestran un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP, de acuerdo con [4]. Esta activación simpática es mayor en caso de eventos apnéicos.

Las diferencias estadísticas entre los eventos DAP asociados a apneas y los que no presentan esa asociación indican que el análisis de la VRC es útil para discriminar entre los dos grupos. Por tanto el análisis de la VRC mejora la utilidad de la señal PPG en el diagnóstico de trastornos del sueño.

Aunque sería necesario un estudio más extenso empleando un mayor número de eventos e incluyendo apneas obstructivas, nuestros resultados indican que la combinación de las señales de ECG y PPG ofrecen información muy interesante en el diagnóstico de trastornos del sueño, con la gran ventaja de ser más simples y más adecuados para los estudios ambulatorios que la PSG.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por la Diputación General de Aragón (DGA) por medio de una beca personal B112/2005 para E. Gil, y por los proyectos TEC2004-05263-C02-02/TCM de MCYT/FECER y Grupos Consolidados GTC T30 de la DGA.

Referencias

- [1] A. A. of Pediatrics, "Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome." *Pediatrics* 2002;109:704-712.
- [2] V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary, and F. M. Abboud, "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea," *J. Clin. Invest.*, vol. 96, pp. 1897-1904, 1995.
- [3] U. A. Leuenberger, J. C. Hardy, M. D. Herr, K. S. Gray, and L. I. Sinoway, "Hypoxia augments apnea-induced peripheral vasoconstriction in humans," *J. Appl. Physiol.*, vol. 90, pp. 1516-1522, 2001.
- [4] M. Nitzan, A. Babchenko, B. Khanokh, D. Landau, "The variability of the photoplethysmographic signal -A potential method for the evaluation of the autonomic nervous system" *Physiol Meas*, vol. 19, pp. 93-102, 1998.
- [5] E. Gil, V. Monasterio, J.M. Vergara, P. Laguna, "Pulse Photoplethysmography Amplitude Decrease Detector for Sleep Apnea Evaluation in Children" Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2005.
- [6] R. P. Schnall, A. Shlitner, J. Sheffy, R. Kedar, and P. Lavie, "Periodic, profound peripheral vasoconstriction-a new marker of obstructive sleep apnea," *Sleep*, vol. 22, no. 7, 1999.
- [7] E. Gil, J.M. Vergara, P. Laguna. "Study of the relationship between pulse photoplethysmography amplitude decrease events and sleep apnea in children." 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2006;.
- [8] C. Guilleminault, R. Winkle, S. Connolly, K. Melvin, and A. Tilkian, "Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome: Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique," *The Lancet*, vol. 323, pp. 126-131, 1984.
- [9] D. Mortara. "Digital filters for ecg signals". In IEEE Computer Society Press. 1977; 511-514.
- [10] J.P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A.P. Rocha, P. Laguna. "A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004;51(4):570-581.
- [11] J. Mateo, P. Laguna. "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2003; 50(3):334-343.
- [12] MartinW, Flandrin P. Wigner-ville spectral analysis of nonstationary process. *IEEE trans Acoust Speech Signal Process* 1985;33(6):1462-1470.