

# Caracterización del Acoplo Cardiopulmonar en Pacientes Pediátricos con Apnea Obstruktiva del Sueño

P. Armañac-Julían<sup>1,2,\*</sup>, A. Martín-Montero<sup>1,3</sup>, S. Hietakoste<sup>4</sup>, J. Lázaro<sup>1,2</sup>, S. Kainulainen<sup>4</sup>, D. Gozal<sup>5</sup>, R. Hornero<sup>1,3</sup>, P. Laguna<sup>1,2</sup>, G. Gutiérrez-Tobal<sup>1,3</sup>, E. Gil<sup>1,2</sup>, R. Bailón<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España, parmanac@unizar.es

<sup>2</sup> BSICoS group, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Zaragoza, España

<sup>3</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB), Universidad de Valladolid, España

<sup>4</sup> Department of Technical Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finlandia

<sup>5</sup> Office of the Dean, Joan C. Edwards School of Medicine, Marshall University, Huntington, WV, United States

## Resumen

*Este estudio tiene como objetivo investigar el uso del acoplo cardiopulmonar (CPC) como biomarcador para caracterizar la severidad de la apnea obstructiva del sueño (OSA) en niños. El análisis de CPC se basa en la coherencia tiempo-frecuencia (TFC) entre la señal de esfuerzo respiratorio y la variabilidad de ritmo cardíaco. Analizamos un total de 255 niños sin OSA, y con OSA leve, moderada y grave durante la vigilia, el sueño en fase REM y el sueño en fase no REM (NREM). Los resultados mostraron que la TFC en la banda de baja frecuencia (LF) aumentó significativamente con la severidad de la OSA tanto en NREM ( $p < 0.001$ ) como en sueño REM ( $p < 0.001$ ). Por el contrario, el acoplo cardiopulmonar, CPC, caracterizado mediante la TFC en la banda HF, es significativamente menor conforme la severidad de OSA aumenta, durante NREM ( $p = 0.02$ ) y REM ( $p = 0.03$ ). Los hallazgos sugieren que la TFC podría ser un biomarcador útil con el que evaluar la severidad de la OSA en niños y podría proporcionar información adicional sobre los mecanismos patológicos subyacentes.*

## 1. Introducción

La apnea obstructiva del sueño (OSA) es un trastorno común del sueño caracterizado por episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño. El estándar para el diagnóstico de OSA es la polisomnografía nocturna (PSG), con la cual se miden diversas señales fisiológicas, entre las que se incluyen electroencefalografía, electrocardiografía (ECG), varias señales respiratorias y la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>). Sin embargo, el diagnóstico de OSA es laborioso, costoso y requiere equipo especializado y personal capacitado. Por lo tanto, existe la necesidad de herramientas alternativas que sean más convenientes y fácilmente accesibles, con el objetivo de ayudar y mejorar el proceso de diagnóstico.

El acoplo cardiopulmonar (CPC) es un fenómeno fisiológico que refleja la interacción entre la regulación cardíaca y respiratoria. Al analizar la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) y las señales de esfuerzo respiratorio, ambos registrados durante la PSG, se puede evaluar el CPC. La arritmia sinusal respiratoria (RSA) es la principal expresión del CPC, que es la aceleración y desaceleración

del corazón en respuesta a la inspiración y expiración, respectivamente. Esta RSA mejora el intercambio de gases pulmonares y facilita la eficiencia cardíaca, sincronizando la perfusión de sangre y la ventilación durante el ciclo respiratorio. Los estudios sugieren que el CPC puede servir como biomarcador ambulatorio eficaz para la calidad del sueño [1,2], y el CPC basado en la coherencia tiempo-frecuencia (TFC) también muestra potencial para predecir la preparación para la extubación en unidades de cuidados intensivos [3].

Aunque algunos estudios han explorado el potencial del análisis de CPC para la OSA, la investigación en esta área sigue siendo limitada. Estudios anteriores encontraron un CPC disminuido en adultos con OSA en comparación con controles sanos, lo que sugiere que podría ser una herramienta útil para el diagnóstico y monitorización de esta condición. También encontraron una preponderancia de potencia en la banda de baja frecuencia (LF) en adultos con OSA, que podría estar asociada con comportamientos anormales durante la respiración alterada del sueño, como la respiración periódica, mientras que los altos valores de CPC en la banda de alta frecuencia (HF) están asociados con RSA saludable y el sueño profundo [1,4]. Otros estudios han mostrado que el envejecimiento puede llevar a una modulación autonómica reducida en adultos mayores con OSA durante la vigilia, la fase N2 y el sueño REM, en comparación con individuos más jóvenes [5].

En este estudio, buscamos caracterizar el CPC pacientes pediátricos con OSA y explorar su potencial como herramienta de diagnóstico para esta condición. Tenemos la hipótesis de que el aumento de la severidad de la OSA también está relacionado con una disminución del CPC y la observada regulación desequilibrada del sistema nervioso autónomo (SNA) en adultos. El sueño estable, estimado por el CPC en la banda HF, mostraría reducciones en pacientes pediátricos con OSA, en comparación con pacientes que se recuperaron de OSA.

## 2. Materiales

El *Childhood Adenotonsillectomy Trial* (CHAT) fue un ensayo aleatorizado prospectivo diseñado para evaluar la eficacia de varios tratamientos para la OSA en niños [6]. Todos los pacientes pediátricos se sometieron a una PSG

nocturna de seguimiento en un laboratorio clínico para evaluar el estado de su enfermedad, siete meses después de que se les aplicó el correspondiente tratamiento. Nuestro estudio incluye a 255 pacientes, entre las edades de 5-10 años, tanto niños como niñas. La severidad de la OSA se estableció utilizando el índice de apnea-hipopnea (AHI) de acuerdo con las directrices establecidas [6], con categorías de severidad que varían desde no OSA ( $AHI < 1$ ,  $N=63$ ), hasta leve ( $1 \leq AHI < 5$ ,  $N=135$ ), moderada ( $5 \leq AHI < 10$ ,  $N=30$ ) y OSA severa ( $AHI \geq 10$ ,  $N=27$ ). Recopilamos datos de las grabaciones de PSG, incluyendo el ECG, las señales de esfuerzo respiratorio torácico y abdominal, e información sobre las etapas del sueño, identificadas y etiquetadas en segmentos de 30 segundos por clínicos especialistas en sueño.

### 3. Métodos

#### 3.1. Preprocesado

Primero, las dos señales de esfuerzo respiratorio,  $r(t)$ , se utilizan para obtener la señal de frecuencia,  $F_r(t)$ , que se deriva usando un método de promediado espectral condicionado por la picudez [7]. Luego, la señal del ECG se sobremuestra a 1000 Hz con interpolación mediante spline cúbica y las ondas R se detectan usando un método basado en wavelets. Con el fin de explicar la regulación cardíaca por el SNA, la señal HRV se estima con el modelo de Modulación de Frecuencia de Pulso Integral Variante en el Tiempo. Dada una serie particular de latidos cardíacos después de corrección ectópica, la HR instantánea puede expresarse como  $d_{HR}(t) = (1 + m(t))/T(t)$ . El término  $m(t)$  representa la señal moduladora, que se supone contiene la modulación del SNA, y la media instantánea-HR se obtiene mediante un filtrado de paso bajo de  $d_{HR}(t)$  a 0.03 Hz. Las versiones uniformemente muestreadas se consiguen remuestreando a 4Hz. Para el lector interesado, los métodos se describen extensamente en [3].

Dado que la respiración afecta a la HRV a través de cambios en la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio, el análisis de HRV es guiado por la respiración. Para ello, la banda HF se establece para estar centrada en la frecuencia respiratoria,  $F_r(t)$ , se denota HF<sub>C</sub>, y es variable en el tiempo:  $\Omega_{HF_C}(t) = [F_r(t)-0.125, F_r(t)+0.125]$  Hz. Esto viene motivado por el hecho de que la tasa de respiración promedio en niños no es estacionaria y que, comúnmente, supera las 24 respiraciones por minuto (0.4Hz), lo cual se encuentra en el límite superior de la banda HF clásica, ya que fue establecida en población adulta. La banda LF se define usando los límites clásicos:  $\Omega_{LF}(t) = [0.04, 0.15]$  Hz.

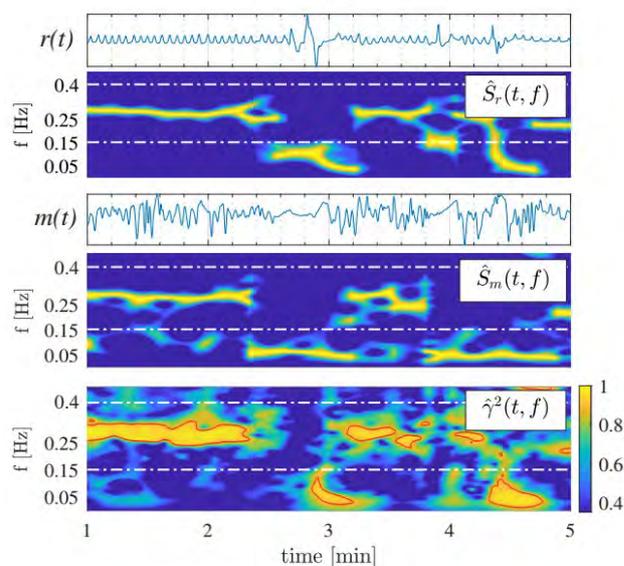
#### 3.2. Coherencia tiempo-frecuencia

La influencia de la respiración en la HRV, es decir, el acoplo cardiopulmonar, CPC, se puede estimar usando la coherencia espectral [8]:

$$\hat{\gamma}(t, f) = \frac{|\hat{S}_{r,m}(t, f)|}{\sqrt{\hat{S}_r(t, f) \cdot \hat{S}_m(t, f)}}$$

donde  $\hat{\gamma}(t, f) \in [0, 1]$ .  $\hat{S}_r(t, f)$  y  $\hat{S}_m(t, f)$  son las densidades espectrales de potencia variable en el tiempo calculadas mediante la Distribución de Wigner Ville de la Clase Cohen de la respiración y HRV,  $r(t)$  y  $m(t)$ , respectivamente.  $\hat{S}_{r,m}(t, f)$  se corresponde con la densidad espectral de potencia cruzada. Se elige una resolución de tiempo y frecuencia de 11.25 s y 0.039 Hz, respectivamente [8]. La Figura 1 proporciona un ejemplo ilustrativo de la coherencia espectral en el dominio tiempo-frecuencia.

Se debe establecer un nivel de coherencia significativo entre HRV y respiración mediante un umbral,  $\gamma_{TH}(t, f; \alpha)$ . Este umbral de coherencia significativa se establece calculando la coherencia espectral,  $\hat{\gamma}(t, f)$ , de dos señales de ruido blanco gaussiano de 5 minutos de duración, con  $\alpha = 1\%$  de probabilidad de que esas dos señales estén acopladas cuando no debería haber acoplamiento  $\gamma_{TH}(t, f; 0.01) = \gamma_0$ . Esto se repite iterativamente 1000 veces, y el percentil 99 de  $\hat{\gamma}(t, f)$  puede establecerse como el umbral de coherencia espectral significativa,  $\gamma_0 = 0.8860$ .



**Figura 1.** Coherencia Tiempo-Frecuencia. A partir de la señal respiratoria,  $r(t)$  y de la señal HRV,  $m(t)$ , se calculan los espectros TF  $\hat{S}_r(t, f)$  y  $\hat{S}_m(t, f)$ , respectivamente. La coherencia espectral cuadrática,  $\hat{\gamma}^2(t, f)$ , finalmente se obtiene de los espectros cruzados entre respiración y HRV. La coherencia espectral significativa,  $\hat{\gamma}(t, f) > \gamma_0$ , está delineada en rojo.

El biomarcador de CPC, basado en la TFC entre HRV y respiración en la banda HF<sub>C</sub> [3], denotado como  $\mathbb{C}_{HF_C}^T$ , se compone considerando la coherencia espectral promedio por encima de  $\gamma_0$ , es decir,  $\mathbb{C}_{HF_C}$ , promediado con el porcentaje de tiempo en coherencia significativa en el segmento de estudio,  $\tau_{HF_C}$  (Fig. 1):

$$\mathbb{C}_{HF_C}^T = \mathbb{C}_{HF_C} \cdot \tau_{HF_C}$$

Para el CPC, por definición,  $C_{HFc}^T$  se debe calcular en la banda HFc. Sin embargo, aunque no sea una medida de acoplo cardiopulmonar, la coherencia espectral también puede calcularse en diferentes bandas espectrales como la banda LF, con la lectura TFC-LF como  $C_{LF}^T$ , la cual informa de otros fenómenos fisiológicos distintos del CPC.

### 3.3. Análisis estadístico

Los biomarcadores de CPC se derivan usando segmentos de 5 minutos. Realizamos un análisis separado de los resultados de CPC durante las tres etapas del sueño: vigilia (W), sueño con movimientos rápidos de los ojos (REM) y sueño no REM (NREM). Para que un segmento se considere en el análisis, debe tener al menos el 90% de su tiempo en la misma etapa de sueño. Para cada paciente, se calcula el CPC promedio en las épocas en la misma etapa de sueño a lo largo de las grabaciones nocturnas.

Las características de TFC consideradas no se ajustan ni a las pruebas de normalidad ni de homocedasticidad, por lo que se realiza una prueba de Kruskal-Wallis (KW) para comparar las diferencias en los biomarcadores entre los cuatro grupos de severidad (sin OSA, OSA leve, OSA moderada y OSA grave). Un valor  $p < 0.05$  para la prueba KW puede considerarse de significación estadística.

Posteriormente, se empleó una prueba de rangos con signo emparejada para comparar las diferencias en los valores de TFC de cada paciente entre las etapas del sueño. Se considera un valor  $p < 0.01$  para significación estadística, y de esta manera corregir por haber hecho múltiples comparaciones.

## 4. Resultados y Discusión

La Figura 2 muestra los diagramas de caja (boxplots) de la TFC en las bandas LF y HFc ( $C_{LF}^T$  y  $C_{HFc}^T$ , respectivamente), comparando los valores de los 4 grupos de severidad de OSA para las tres etapas del sueño. Los niveles de CPC en cada etapa del sueño, medidos por TFC en la banda HFc, son significativamente más bajos para las categorías crecientes de severidad de OSA durante el sueño NREM (prueba KW,  $p = 0.02$ ) y el sueño REM (prueba KW,  $p = 0.03$ ). Por el contrario, la TFC en la banda LF es significativamente más alta para las categorías crecientes de severidad de OSA, tanto durante NREM (prueba KW,  $p < 0.001$ ) como durante el sueño REM (prueba KW,  $p = 0.03$ ), lo cual es consistente con resultados encontrados en adultos [1].

La Tabla 1 muestra los p-valores de la prueba de rangos con signo, comparando los valores de TFC para las tres etapas del sueño en las bandas LF y HFc, de los diferentes niveles de severidad de OSA. El análisis estadístico muestra que existen diferencias en el CPC ( $C_{HFc}^T$ ) en todas las etapas, excepto para los niños con OSA severa, estableciendo el hecho de que es necesario un análisis por separado en las etapas del sueño para la caracterización de la OSA. No se encontraron diferencias significativas en la banda LF en pacientes con OSA grave comparando valores de TFC en REM y NREM, mientras que estas diferencias son claras para pacientes sin OSA y con OSA leve. Tal y como se hipotetizó, el CPC también es significativamente

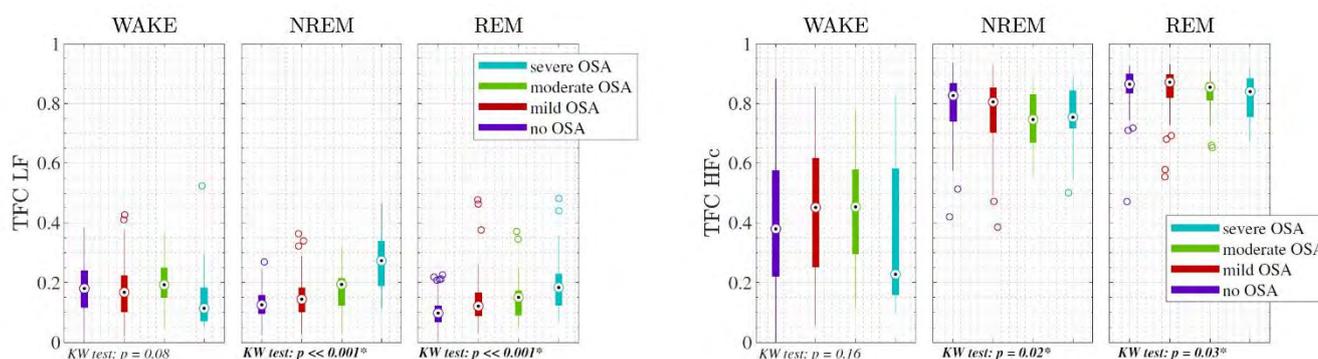
más bajo durante la vigilia en comparación con NREM y REM en todas las categorías de OSA (Tab. 1b). Según investigaciones anteriores, procesos como la apnea del sueño y la fibromialgia, que conducen a la fragmentación del sueño, han demostrado reducir la cantidad de CPC (TFC en la banda HFc) [1]. Además, se ha asociado que valores más altos de TFC en la banda LF tienen una mayor prevalencia de hipertensión y accidente cerebrovascular en adultos [9].

(a) $C_{LF}^T$	W-NREM	W-REM	NREM-REM
No OSA	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$
OSA leve	0.03	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$
OSA moderada	0.54	0.09	0.03
OSA severa	<b>0.004</b>	0.05	0.02
(b) $C_{HFc}^T$	W-NREM	W-REM	NREM-REM
No OSA	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$
OSA leve	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$
OSA moderada	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$
OSA severa	$\ll 0.01$	$\ll 0.01$	0.04

**Tabla 1.** P-valores obtenidos del test de rango con signo pareado, comparando los valores de TFC de cada paciente entre las tres etapas del sueño. El análisis se realiza en las bandas LF (a) y HFc (b), para los diferentes niveles de severidad de la OSA. Se considera significación estadística para p-valores  $< 0.01$ , para corregir por múltiples comparaciones.

En general, la cantidad de eventos de apnea/hipopnea es comparable entre el sueño REM y NREM [10]: aproximadamente el 88% de los episodios de 10 minutos en el sueño REM tuvieron menos de 5 eventos por episodio, y el 97% de los episodios en el sueño NREM tuvieron menos de 5 eventos de apnea/hipopnea por episodio. El aumento observado del acoplamiento en la banda LF en pacientes con OSA severa podría atribuirse a la mayor prevalencia de respiración periódica durante el sueño REM, según se informa en [1], así como a las pronunciadas variaciones cíclicas en HRV en respuesta a episodios repetidos de apnea. Sin embargo, los valores de CPC en la banda HFc fueron más altos en el sueño REM en comparación con NREM, o al menos similares para los pacientes con OSA severa, lo que explica que la disminución significativa de CPC con la creciente severidad de la OSA puede no deberse a efectos relacionados con eventos de apnea, sino más bien a otros factores fisiológicos como alteraciones en la actividad simpática.

Cabe señalar que es necesario el uso de un umbral de coherencia significativo. Muchos trabajos existentes que estudian el CPC basado en la coherencia espectral, como biomarcador de la calidad del sueño, no consideran el hecho de que dos señales de ruido blanco tendrán un nivel base de coherencia  $\gamma_0$ , donde se debería reportar nula por definición. Nuestros resultados muestran que esta metodología podría proporcionar información fenotípica adicional para clasificar mejor entre las etapas del sueño, ya que la vigilia y el sueño REM a veces son indistinguibles [1].



**Figura 2.** Boxplots de la TFC en la banda LF,  $C_{LF}^I$ , (izquierda) y en la banda HF,  $C_{HF}^I$ , (derecha), comparando los valores de los 4 grupos de severidad de la OSA (sin OSA, leve, moderada y severa), para las tres etapas del sueño (Vigilia, NREM y REM). Los resultados del test de Kruskal Wallis (KW) se muestran en cada gráfico en la parte de abajo, entre los valores de TFC de los grupos de severidad de la OSA para cada etapa del sueño.

Este estudio tiene la limitación de que se utilizaron señales respiratorias distintas a la señal de presión nasal. Estudios anteriores también han utilizado señales respiratorias alternativas [1,4], como la respiración derivada del ECG (EDR). De hecho, Varon et al. reportaron que los errores en CPC eran significativamente mayores durante los eventos de apnea que durante la actividad normal al usar señales EDR como sustituto [11]. Este hecho puede ser debido a que los movimientos del pecho capturados por la EDR, pueden no estar relacionados con la respiración real durante los eventos de apnea, lo que causa una sobrestimación del CPC, al igual que puede estar ocurriendo con las bandas de esfuerzo respiratorio usadas en este trabajo. Por ello, hemos demostrado la utilidad del CPC utilizando grabaciones de bandas de esfuerzo respiratorio, pero los trabajos futuros deberían considerar el uso de la señal de la cánula de presión nasal, lo que podría llevar a una potencial reducción de los valores de CPC en presencia de eventos respiratorios obstructivos.

## 5. Conclusión

En general, podemos concluir que la TFC en la banda LF podría ser un biomarcador útil para evaluar la severidad de la OSA, mientras que el CPC, medido por TFC en la banda HF, podría proporcionar información adicional sobre los mecanismos patológicos subyacentes a la OSA. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos e investigar el uso de señales respiratorias en conjunto con el análisis de HRV.

## Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el CIBER-BBN a través del Instituto de Salud Carlos III, proyectos de valorización SleepyHeart y TinyHeart; por el MINECO (PID2021-126734OB-C21); y por el Gobierno de Aragón (Grupo de

Referencia BSICoS T39-23R) cofinanciado por FEDER 2014-2020.

## Referencias

- [1] Thomas RJ, et al. Cardiopulmonary coupling spectrogram as an ambulatory clinical biomarker of sleep stability and quality in health, sleep apnea, and insomnia. *Sleep* 2018;41(2).
- [2] Choi JH, et al. Sleep quality change after upper airway surgery in obstructive sleep apnea: electrocardiogram-based cardiopulmonary coupling analysis. *Laryngoscope* 2015;125(7).
- [3] Armañac-Julián P, et al. Cardiopulmonary coupling indices to assess weaning readiness from mechanical ventilation. *Sci Rep* 2021;11(1).
- [4] Thomas RJ, et al. An electrocardiogram-based technique to assess cardiopulmonary coupling during sleep. *Sleep* 2005;28(9).
- [5] Trimer R, et al. Heart rate variability and cardiorespiratory coupling in obstructive sleep apnea: elderly compared with young. *Sleep Medicine* 2014;15(11).
- [6] Marcus CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013;368.
- [7] Kontaxis S, et al. ECG-derived respiratory rate in atrial fibrillation. *IEEE TBME* 2019;67(3).
- [8] Orini M, et al. Characterization of dynamic interactions between cardiovascular signals by time-frequency coherence. *IEEE TBME* 2011;59(3).
- [9] Thomas RJ, et al. Prevalent hypertension and stroke in the sleep heart health study: association with an ECG-derived spectrographic marker of cardiopulmonary coupling. *Sleep* 2009;32(7).
- [10] Martín-Montero A, et al. Pediatric sleep apnea: Characterization of apneic events and sleep stages using heart rate variability. *Comput. Biol. Med.* 2023.
- [11] Varon C, et al. A comparative study of ECG-derived respiration in ambulatory monitoring using the single-lead ECG. *Sci Rep* 2020;10(1).