

Variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el patrón cíclico alternante del sueño.

G. Dorantes Méndez¹, M. Méndez García¹, J.S. González Salazar¹, A. Alba Cadena¹

¹Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Resumen— Se evaluó la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el Ciclo Alternante Nocturno (CAP) del sueño en sujetos sanos, a través de un modelo autoregresivo tiempo-variante (MATV), con el objetivo de caracterizar las fases A1 A2 y A3 del CAP mediante un índice en el dominio del tiempo: la raíz cuadrada de la media de diferencias sucesivas (RMSSD) e índices en el dominio de la frecuencia, para evaluar el comportamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) durante las fases A. Se analizaron 2 segmentos, uno previo al inicio de cada fase del CAP y otro sucesivo al inicio de cada fase. Las 3 fases A1, A2 y A3 mostraron un aumento en la actividad simpática del SNA relacionado al aumento de la frecuencia cardiaca detectado después del inicio de las fases A del CAP. Además la fase A3 mostró cambios más evidentes reflejados por los índices analizados.

Palabras clave—Sueño, ciclo alternante nocturno, variabilidad de la frecuencia cardiaca.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el análisis y la evaluación del sueño se ha convertido en un procedimiento importante dentro de la práctica clínica. Esto se debe a la relación entre la disminución en la calidad del sueño y la disminución en capacidades como concentración, memorización y reacción. Además, una baja calidad del sueño por un periodo prolongado de tiempo produce efectos negativos a nivel fisiológico. Entre los efectos más comunes se encuentra la hipertensión, el síndrome metabólico y la hipertrofia miocárdica [1].

La calidad del sueño es evaluada a partir del registro de diversas señales fisiológicas, denominado Polisomnografía. Las señales comúnmente registradas son: Electroencefalograma (EEG), Electrooculograma y Electromiograma. Además si es necesario, se obtienen otras mediciones como: la saturación de oxígeno, el electrocardiograma (ECG) y el flujo respiratorio. A partir de estas señales, el clínico experto define las etapas del sueño y eventos patológicos como las apneas.

Sin embargo, hace tres décadas fue definido un nuevo fenómeno del sueño, el Ciclo Alternante Nocturno (CAP, por sus siglas en inglés Cyclic Alternating Pattern) [1,3-4]. El CAP está constituido por eventos corticales que interrumpen la oscilación basal de la fase del sueño. Estos eventos son denominados fases A y ocurren repetidamente a intervalos variables entre 2 s y 60 s, y presentan una

duración media entre 4 s y 10 s. Las fases A están clasificadas en 3 tipos:

- Fase A1: Se caracteriza por ráfagas delta (0.5-4 Hz), secuencias complejo-k, vértices transitorios agudos y ráfagas polifásicas con menos del 20% de actividad rápida.
- Fase A2: La actividad rápida cubre entre 20% y 50% de la duración de la fase A.
- Fase A3: Se caracteriza por ondas alfa (8-12 Hz) y beta (12-30 Hz), que cubren más del 50% de la duración de la fase A.

A pesar de que existen varios estudios en literatura sobre las fases A y el CAP, solo algunos estudios se centran en la relación de las fases A y otros sistemas como el cardiovascular [2]. Por lo tanto, faltan estudios para entender mejor el efecto que tienen las fases A sobre otros sistemas. Esto puede llevar a una comprensión multisistémica del fenómeno CAP.

El análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC) a través de la señal de intervalos RR es una herramienta no invasiva para evaluar el comportamiento del sistema cardiovascular, así como el comportamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) [8]. Se ha observado que el contenido en frecuencia de la VFC entre 0.15 Hz y 0.5 Hz se relaciona directamente con la actividad vagal, mientras que el contenido en frecuencia entre 0.04 Hz y 0.15 Hz se relaciona con ambas ramas del SNA. Por lo tanto, es posible evaluar en forma indirecta el comportamiento del SNA a partir del ECG y observar su relación con las fases A. Sin embargo, dado que las fases A se definen como eventos transitorios de corta duración, la descomposición espectral requiere de técnicas con alta resolución temporal para poder evaluar latido a latido el comportamiento del SNA. Entre las técnicas más utilizadas para este propósito encontramos descomposición por Wavelets, Transformada corta de Fourier, Demodulación Compleja y Modelos Autoregresivos Tiempo-Variante (MATV). Aún y si todas las técnicas son adecuadas, los MATV presentan ventajas como simple implementación, adaptabilidad a eventos transitorios, bajo costo computacional y no requieren un sintonización previa sobre las bandas a explorar.

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento del SNA durante las fases A en sujetos sanos. La evaluación del comportamiento del SNA se realiza a partir de la descomposición espectral de la VFC con un MATV.

II. METODOLOGÍA

A. Protocolo Clínico

Se utilizaron datos polisomnográficos de 4 sujetos sanos con edad promedio de 33 años, de la base de datos CAP Sleep de PhysioNet, registrados en el Centro de desórdenes del sueño del Hospital Maggiore en Parma, Italia. Los sujetos seleccionados provienen de un grupo de control, que no presentan ningún desorden neurológico y están libres de drogas que afecten el sistema nervioso central [3,4]. Las etapas del sueño (hipnograma) y fases A del CAP fueron seleccionadas y clasificadas por médicos expertos de acuerdo a una inspección visual del EEG [3,4]. La señal de VFC se obtuvo a partir de la detección de complejos QRS y localización de los intervalos RR a partir del ECG, se eliminaron artefactos detectados a través de una inspección visual. La frecuencia de muestreo de las señales de EEG y ECG fue de 128Hz.

B. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Se eliminó la tendencia de la señal de VFC y se obtuvieron los coeficientes autoregresivos (AR) variantes en el tiempo utilizando un esquema de predicción de filtrado adaptable donde la señal de VFC se define como:

$$(1) \quad y(n) = \sum_{i=1}^M a(i,n)y(n-i) + v(n)$$

donde M es el orden del modelo, $a(i,n)$ representa los coeficientes AR variantes en el tiempo y $v(n)$ representa un proceso de ruido blanco [5]. El filtro adaptable fue implementado utilizando el algoritmo de mínimos cuadrados recursivo (RLS) para estimar los coeficientes AR, con un factor de olvido de 0.98, y el orden del modelo fue 8, seleccionado de acuerdo al Criterio de Akaike. La densidad espectral de potencia se estimó utilizando los coeficientes AR variantes en el tiempo y se calculó la potencia en altas frecuencias ($HF, 0.15 < f \leq 0.4$ Hz), bajas frecuencias ($LF, 0.04 < f \leq 0.15$ Hz) y muy bajas frecuencias ($VLF, f < 0.04$ Hz), la relación LF/HF , $LF\%$ y $HF\%$. Además se calculó la raíz cuadrada de la media de diferencias sucesivas (RMSSD) del periodo cardiaco, latido a latido.

Se evaluó una ventana de tiempo de 4 segundos previa al inicio de las fases A1 y A3 de la etapa del sueño S2, determinada como línea de base (pre) y una ventana de 2 segundos alrededor del mínimo de la señal de VFC (post), encontrado en un rango del inicio de la activación al final de la activación más 3.5 segundos [6].

Se analizaron 120 activaciones en total, considerando los 4 sujetos y las 3 fases: A1 A2 y A3.

Las diferencias entre las 2 etapas (pre, post), se evaluaron utilizando una prueba de Wilcoxon y se aceptaron diferencias significativas con un valor de $p < 0.001$.

III.RESULTADOS

En la Fig. 1 se observa el comportamiento de la VFC en presencia de fases A1 en la etapa S2 del sueño, donde se aprecia una disminución y una recuperación de la señal de VFC en presencia de una fase A1, que también coinciden con un aumento más evidente en bajas frecuencias que en altas frecuencias de la señal de VFC.

En la Tabla 1 se muestra la mediana de la señal de VFC, el índice RMSSD variante en el tiempo, y los índices espectrales LF, HF, VLF, LF/HF, LF% y HF%, donde se observa que los cambios entre la etapa pre y post son más evidentes en la fase A3. La mediana de la señal de VFC mostró una disminución significativa después del inicio de las 3 fases. Mientras que el índice RMSSD mostró un aumento sólo en la fase A3 en la etapa post. Los índices LF y HF de la señal de VFC aumentaron en la etapa post para ambas fases A1 y A3; en la fase A2 sólo el índice LF aumentó en la etapa post; mientras que los índices LF% y HF% mostraron un aumento y disminución respectivamente en la etapa post para las 3 fases. En el caso de la relación LF/HF se observó un aumento entre la etapa pre y post siendo más evidente en la fase A3.

IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La disminución en la VFC entre las etapas pre y post para las 3 fases sugiere que existe una influencia del SNA, y que esta disminución es significativamente diferente incluso en la fase A1, lo cual brinda soporte a la existencia de estas fases ya que su validación y análisis no han sido abordados ampliamente.

En el caso del valor de RMSSD, el cual es un índice relacionado con la modulación vagal [7,8], mostró un aumento significativo sólo en la fase A3, mientras que el otro índice vagal evaluado (HF) mostró cambios significativos con un valor p mayor en la fase A3. El índice LF/HF, el cual refleja el balance que existe entre las influencias simpáticas y vagues aumentó durante 3 las fases y los valores de LF% y HF% muestran que la influencia vagal disminuye en las 3 fases, por lo que estos resultados sugieren que las fases A1, A2 y A3 presentan un aumento en la actividad simpática del SNA, el cual es más evidente en la fase A3, lo cual era un resultado esperado debido a las características propias de esta fase, sin embargo durante la fase A1 es posible identificar también estos cambios.

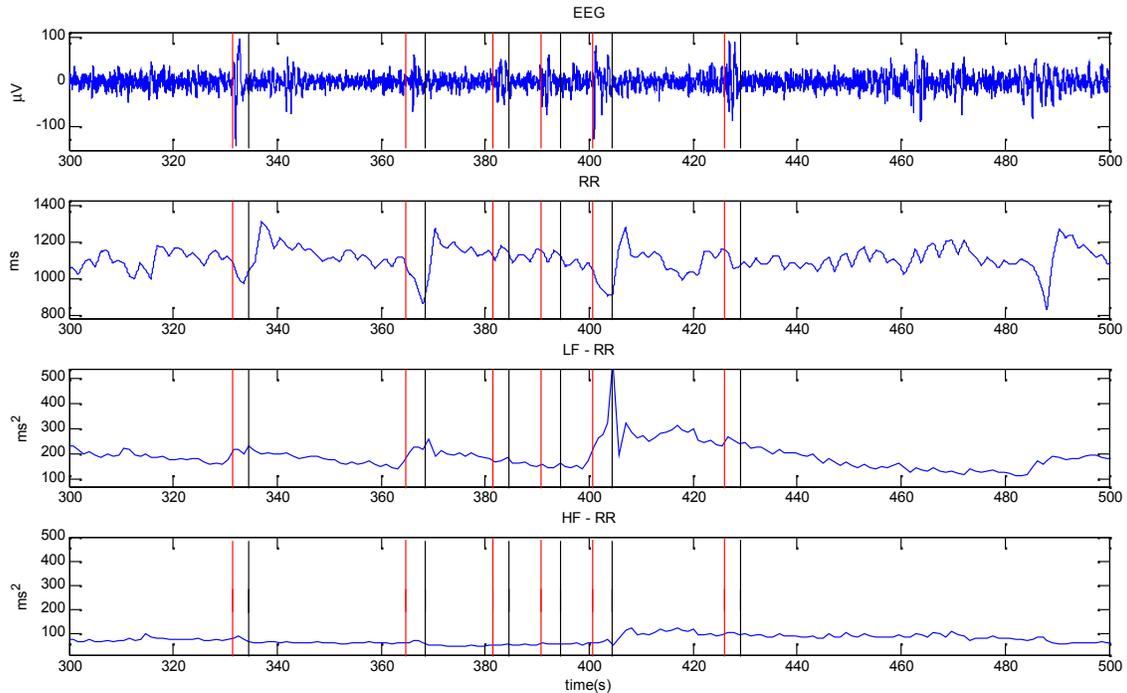


Fig. 1. Ejemplo de fases A1 en la etapa S2 del sueño de un sujeto sano. Las líneas roja y negra indican el inicio (rojo) y final (negro) de una activación. En el panel superior se muestra la señal de EEG, posteriormente la señal de intervalos RR (VFC), el componente de baja frecuencia de la señal de VFC y el componente de alta frecuencia de la señal de VFC.

TABLA 1. Mediana de la señal de VFC e índices espectrales de las etapas Pre y Post del inicio de activaciones A1, A2 y A3 de la etapa S2 del sueño.

	A1		A2	
	PRE	POST	PRE	POST
RR (ms)	1082 (983,1140)†	934 (874,1075)	1009 (907,1152)†	906 (861,1052)
RMSSD (ms)	27.6 (19.5,37)	26.8 (19.8,36.9)	24.8 (16.2,34.6)	27.6 (17.9,41.1)
LF (ms²)	59.8 (26.2,168)†	69.9 (38.3,203)	71.6 (40.8,179)‡	87 (53.5,249)
HF (ms²)	81.5 (62.6,126)†	88.8 (60.8,129)	72.9 (44.6,108)	88.8 (52.1,131)
VLF (ms²)	64.6 (24.5,102)	63.3 (24.4,101)	64.5 (27.7,154)	73.7 (31.3,187)
LF/HF	0.6 (0.41,1.6)†	0.77 (0.48,2.1)	1.2 (0.73,1.8)‡	1.4 (0.95,2.1)
LF%	37.3 (28.7,61.5)†	43.5 (32.5,67.5)	54.6 (42.3,64.1)‡	57.5 (48.7,67.7)
HF%	62.7 (38.5,71.3)†	56.5 (32.5,67.5)	45.4 (35.9,57.7)‡	42.5 (32.3,51.3)

	A3	
	PRE	POST
RR (ms)	1074 (951,1183)†	861 (770,942)
RMSSD (ms)	32.1 (22,38.9)†	37.1 (20.1,51.2)
LF (ms²)	162 (53.8,320)†	355 (104,578)
HF (ms²)	95.8 (59.5,159)†	125 (69.7,189)
VLF (ms²)	229 (96.3,642)†	452 (225, 1116)
LF/HF	1.7 (0.97,2.5)†	2.6 (1.5,3.6)
LF%	62.6 (48.8,71.1)†	72.5 (60.3,78.1)
HF%	37.4 (28.9,51.1)†	27.5 (21.9,39.7)

Valores reportados como mediana (percentil 25, percentil 75)

† Diferencias significativas entre etapas pre y post $p < 0.001$, ‡ $p < 0.05$.

El análisis variante en el tiempo, el cual permite evaluar los cambios en la VFC latido a latido, mostró que es una herramienta útil en la evaluación de las fases A del CAP.

Por otra parte, pocos autores se han enfocado en el análisis de las fases A del CAP [2], por lo que resulta de gran interés continuar este análisis. Debido a que este es un trabajo preliminar, es necesario incrementar el número de sujetos y futuros análisis estarán enfocados en evaluar diferencias entre sujetos sanos y sujetos con epilepsia nocturna, con el objetivo de estudiar la influencia de la alteración patológica en el control de la frecuencia cardíaca durante las fases A del CAP.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] The report of an American Academy of Sleep Medicine taskforce. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, *Sleep*, 22(5):667-689, 1999.
- [2] H.Kondo; M. Ozone, N. Ohki; Y. Sagawa, K. Yamamichi, M. Fukuju; T. Yoshid, et. al., "Association between heart rate variability, blood pressure and autonomic activity in cyclic alternating pattern during sleep," *Sleep*, 37(1): 187-194, 2014.
- [3] M.G. Terzano, L. Parrino, A. Sherieri, R. Chervin, S. Chokroverty, C. Guilleminault, M. Hirshkowitz, M. Mahowald, H. Moldofsky, A. Rosa, R. Thomas, A. Walters. "Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep," *Sleep Med*, 2(6):537-553, 2001.
- [4] A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, L. Glass, J.M. Hausdorff, PCh. Ivanov, R.G. Mark, J.E. Mietus, G.B. Moody, C-K Peng, H.E. Stanley. "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals," *Circulation* 101(23):e215-e220; 2000.
- [5] S. Haykin, *Adaptative filter theory*, Pearson, 5th edition, 1996, pp. 431-454
- [6] J.S. González-Salazar, A. Alba, M.O. Méndez, J.M. Luna-Rivera, L. Parrino, A. Grassi, M. Terzano, G. Milioli, "Characterization of the autonomic system during the cyclic alternating pattern of sleep," accepted in *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014.
- [7] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *European Heart Journal*, 17, 354-381, 1996
- [8] A.R. Mejia-Rodriguez, M.J. Gaitan-Gonzalez, S. Carrasco-Sosa, A. Guillen. "Time varying heart rate variability analysis of active orthostatic and cold face tests applied both independently and simultaneously," *Computers in Cardiology*, 361-364, 2009.