

## Relación entre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y el Patrón Alternante Cíclico del Sueño en Pacientes con Insomnio.

R. de León-Lomelí<sup>1</sup>, I. Chouvarda<sup>2</sup>, MO Mendez<sup>3</sup>, J.S. Murguía<sup>3</sup>, E. González-Galván<sup>1</sup>, A. Alba<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Doctorado en Ciencias de la Facultad de Ingeniería Eléctrica de la Universidad Autónoma De San Luis Potosí, México, e-mail: roxy\_dl@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidad Aristotélica de Thessaloniki, Grecia

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México

**Resumen**—El insomnio es una patología que afecta a los sistemas nervioso y muscular, presente en un 30% de la población entre 18 y 60 años de edad. Los efectos de este trastorno suelen involucrar ciertos problemas sociales, psicológicos y fisiológicos. Se ha observado que pacientes con insomnio presentan patrones oscilatorios cardíacos relacionados con esta patología. Sin embargo, es de interés establecer la relación entre los eventos corticales relacionados con el insomnio y la actividad cardíaca. En este trabajo se evalúa la dinámica del sistema cardíaco mediante la herramienta del Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (DFA por sus siglas en inglés) y se relaciona con los eventos neurológicos centrales generados por episodios de insomnio. Se utilizaron registros de polisomnografía de cinco sujetos sanos, cinco pacientes con insomnio psicofisiológico y cinco pacientes con insomnio sin percepción. Los resultados sugieren que en los sujetos sanos las fluctuaciones cardíacas presentan un comportamiento tendiente al de las señales brownianas, al mismo tiempo que se observa un incremento en el número de fases A1 en el registro electrocortical. Los resultados obtenidos permiten deducir un comportamiento diferente del ritmo cardíaco entre personas con o sin insomnio, coherente con las variaciones registradas en la actividad cerebral.

### I. INTRODUCCION

El sueño es un estado recurrente, regular y reversible que se caracteriza por relativa inactividad así como un incremento en el umbral de respuesta a estímulos externos en relación al estado de vigilia. Es un estado necesario para que el corazón, el cerebro y todo el cuerpo logren recuperar energía y descansar de las labores efectuadas durante el día. El periodo de sueño puede dividirse en dos fases principales: la de sueño y movimientos oculares rápidos (REM por sus siglas en inglés) y la fase de ausencia de movimientos oculares rápidos (NREM por sus siglas en inglés). A su vez la fase NREM puede dividirse en tres etapas: de establecimiento (*wake*), de sueño ligero (*light*) y de sueño profundo (*deep*) [1].

El insomnio es un trastorno del sueño durante el cual se interrumpe o no se puede conciliar el descanso, que puede aparecer en cualquier etapa de sueño y su duración es aleatoria. Se le considera un problema de salud ya que genera bajo rendimiento y accidentes escolares y/o

laborales, inclusive se le ha relacionado con fallos cardíacos a largo plazo [2].

En recientes estudios se ha comprobado que cuando el sueño es continuo (sin presencia de insomnio), puede observarse en el electroencefalograma (EEG por sus siglas en inglés) la existencia de un patrón alternante cíclico (CAP por sus siglas en inglés). Este permite caracterizar las etapas de sueño NREM y se compone de una secuencia de eventos transitorios electrocorticales – fases A identificadas como A1, A2 y A3- diferentes a la actividad basal, que aparecen de manera repetida en intervalos de 2 a 60 segundos. La presencia de estas fases, está relacionada con la etapa del sueño en que se encuentre el paciente, así como del tipo de patologías de sueño (apnea, insomnio, etc.) que pudiera o no presentar [1] [3].

Por otra parte, la dinámica del corazón puede caracterizarse mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV por sus siglas en inglés). Esta es una propiedad en el funcionamiento cardíaco que ha sido utilizada ampliamente para realizar diferentes tipos de estudios, demostrando que el ritmo cardíaco es totalmente dependiente del funcionamiento de otros órganos así como de la condición física del paciente. Sin embargo existe poca información acerca de la interacción de las series de tiempo HRV y EEG durante los periodos de sueño. De ahí que se considere importante estudiar la correlación entre el HRV y la dinámica cerebral (caracterizada mediante el CAP), específicamente durante el periodo de sueño.

En el presente trabajo se presenta el análisis de la relación entre los sistemas cardíaco y central durante el sueño en: sujetos de control, pacientes con insomnio psicofisiológico y pacientes sin percepción.

### II. MÉTODOS Y MATERIALES

#### A. Análisis matemático.

En 1994 C. K. Peng et al. proponen un método llamado Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (DFA), que permite la detección de correlaciones de largo alcance en series de tiempo no estacionarias. El método emplea un coeficiente ( $\alpha$ ) para determinar la complejidad de las señales [5].

Dada una serie de tiempo  $y(t_i)$ , donde  $t_i = i\Delta t$  y  $i = 1, \dots, N$  con una tasa de muestreo  $\Delta t$  el algoritmo DFA consiste en:

a. Calcular la media de las series de tiempo mediante

$$\bar{y} = \left( \frac{1}{N} \right) \sum_{j=1}^N y(t_j) \quad (1)$$

Para obtener una serie de tiempo (i), para  $i = 1, \dots, N$

b. Integrar la señal utilizando

$$x(t_i) = \sum_{j=1}^i [y(t_j) - \bar{y}] \quad (2)$$

Para  $i = 1, \dots, N$ ,

c. Dividir la serie de tiempo integrada  $x(t_i)$  en ventanas de longitud  $n$ , correspondientes a la escala de tiempo  $\tau = n\Delta t$ .

d. Calcular el polinomio de grado  $m$  denotado por  $x_{pol,m}(t_i, \tau)$  usado para modelar la secuencia de cada caja y representa la tendencia local de cada ventana.

e. Calcular la secuencia de fluctuación local asociada a cada ventana, mediante:

$$z_m(t_i, \tau) = x(t_i) - x_{pol,m}(t_i, \tau) \quad (3)$$

Para  $i = 1, \dots, N$ .

f. Calcular la función de fluctuación  $F_m(\tau)$  como el error medio cuadrático RMS de la secuencia  $z_m(t_i, \tau)$  utilizando:

$$F_m(\tau) = \sqrt{\left( \frac{1}{N} \right) \sum_{j=1}^N z_m(t_j, \tau)^2} \quad (4)$$

El procedimiento se repite en un rango de segmentos de longitud  $n$ . De acuerdo con las recomendaciones del autor el tamaño óptimo de los segmentos está entre  $n_{\min} \cong 5$  y  $n_{\max} \cong N/4$  [5].

En la Fig. 1 muestra el proceso de análisis por el método DFA utilizando un tamaño de ventana de análisis de 37 puntos. La señal procesada en este ejemplo es una serie de datos R-R proveniente del ECG de un paciente con insomnio.

En caso de que la señal siga una ley de escalamiento, la fluctuación  $F_m(\tau)$  puede seguir la ley de escalamiento en potencia:

$$F_m(\tau) = \tau^{\alpha_m} \quad (5)$$

Donde el exponente de escalamiento  $\alpha_m$  cuantifica las propiedades de correlación de la señal, y se calcula como la pendiente de la gráfica

$$F = \{ \log(F_m(\tau)) \text{ versus } \log(\tau) \} \quad (6)$$

Los valores del coeficiente  $\alpha$  representan el grado de correlación de acuerdo a los límites siguientes. Si  $\alpha < 1/2$  representa una señal anticorrelacionada. Cuando  $\alpha \cong 1/2$  la señal sigue un comportamiento de ruido blanco, esto representa una señal no correlacionada, mientras que una señal correlacionada presenta un  $\alpha > 1/2$ .

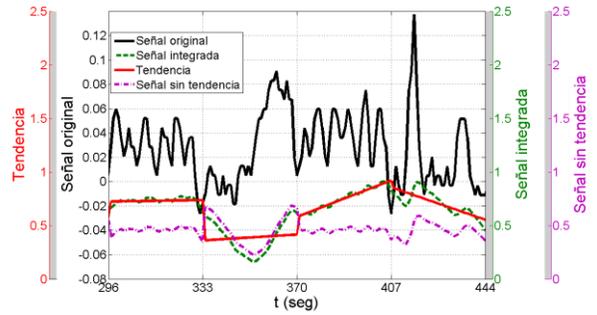


Fig 1. Ejemplo de Análisis de Fluctuaciones sin tendencia con un tamaño de caja de análisis de 37 puntos.

La siguiente clasificación es para un valor de  $\alpha \cong 1$ , que puede representar señales con comportamiento de ruido rosa (señales de comportamiento  $1/f$ ). Las señales ilimitadas presentan un valor  $\alpha > 1$ . Finalmente si  $\alpha \cong 3/2$  la señal presenta un comportamiento de movimiento browniano.

En el presente análisis se emplean polinomios lineales en el procedimiento de cálculo de tendencia (punto número 3), esto es  $m=1$  y por conveniencia se denotará  $\alpha_1 = \alpha$ .

### B. Análisis de datos

El estudio se enfocó en tres grupos de pacientes: (a) de sueño normal (grupo Nor), (b) psicofisiológicos (grupo PsI) y (c) sin percepción de insomnio (grupo Mis). En los tres casos se contó con dos hombres y tres mujeres en un rango de 36 a 42 años. Los datos de los pacientes contienen la información recabada en la polisomnografía nocturna, en un periodo medio de 8 horas y fueron provistos por el Centro de Desórdenes del Sueño de la Universidad de Parma [1]. Las anotaciones de las etapas del sueño (así como de las fases A que componen el sueño CAP) fueron realizadas por expertos del área, basados en criterios estándar [1] [2].

### C. Preprocesamiento para extracción de HRV

El ECG de los sujetos de control y de los pacientes fue procesado utilizando el algoritmo *Pan Tompkins* para obtener las series de tiempo entre latidos consecutivos (distancia entre picos R-R). Estas fueron revisadas visualmente latido a latido para corroborar la correcta generación de la serie HRV.

Para cada sujeto analizado (pacientes y controles) se realizó una segmentación de las series de tiempo R-R, de acuerdo a las siguientes etapas del sueño: (a) sueño ligero (etapas 1 y 2), (b) sueño profundo (etapas 3 y 4) y (c) etapa REM. Solamente fueron consideradas las tramas de etapas de sueño que duraran mínimo 10 minutos, para así contar con datos suficientes que arrojaran una tendencia de comportamiento más fiable.

D. Análisis de HRV con DFA

El análisis de las series de tiempo se hizo con el método de escala DFA, utilizando ventanas de análisis en un rango de  $4 < n < 45$  muestras en los tramos de señal antes mencionados. El trabajo consistió en procesar cada trama y posteriormente se obtuvo una media de cada etapa del sueño y un valor medio por tipo de categoría.

Al mismo tiempo, los índices clásicos del HRV fueron evaluados en ventanas de cinco minutos para calcular la media (Media), desviación estándar (SDNN), valor cuadrático medio (RMSS), frecuencias bajas (LF por sus siglas en inglés), frecuencias altas (HF por sus siglas en inglés), frecuencias muy bajas (VLF por sus siglas en inglés) y la relación HF/LF.

Para evaluar la relación entre el insomnio y el sistema cardiaco, se realizó el cálculo del número de fases A por hora en las diferentes etapas del sueño.

III. RESULTADOS

Durante el presente artículo, se analiza la relación existente entre las dinámicas cardiaca y electrocortical durante las diferentes etapas del sueño, así como la diferencia entre personas sin patologías de sueño y personas con insomnio.

Para conocer las propiedades de correlación de la serie de tiempo HRV durante las etapas de sueño, se utilizó el método de escala DFA. Este análisis permitió corroborar que las series de tiempo que representan la dinámica cardiaca, siguen una ley de escalamiento. Además que la misma se modifica de acuerdo a las condiciones patológicas del paciente y la etapa de sueño por la que atraviese.

Los resultados mostraron que para los sujetos con insomnio, las señales del HRV presentan una tendencia hacia el comportamiento de las señales ilimitadas, específicamente en etapa de sueño profundo. A diferencia de los controles, los cuales entran dentro del comportamiento del ruido rosa (señales de comportamiento 1/f).

Sin embargo, el comportamiento de las señales HRV de pacientes es variable. Esto se muestra en la Fig. 2, donde se puede apreciar que la varianza en los resultados de estos pacientes es mucho mayor al encontrado en los resultados de los controles.

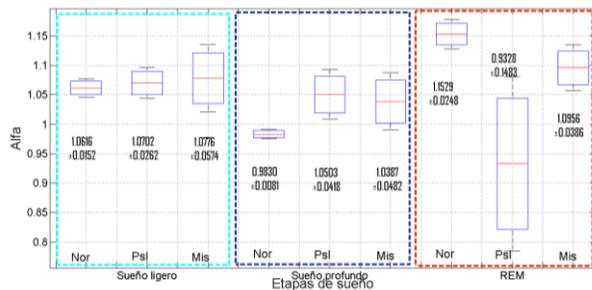


Fig 2. Valores medios de alfa con sus respectivas varianzas.

En relación al comportamiento de las fases-A se observaron resultados interesantes. En la Fig. 3 se muestra como la aparición de las diferentes fases-A está relacionada con la etapa del sueño, y tanto en los controles como en los pacientes se presenta el mismo comportamiento.

En la Tabla 1 se resumen las mediciones y promedios obtenidos en el proceso de análisis. Los datos de la primera parte corresponden al número de fases-A por hora en cada una de las etapas del sueño. Ya que el CAP no se presenta durante la etapa REM esta columna se presenta vacía.

El valor  $\alpha$  se calculó para las tres etapas y para todos los pacientes. Esto ayudó a corroborar que en los insomnes hay variaciones en las señales HRV, con respecto a los sujetos de control.

La tercera parte de la tabla muestra los resultados de los índices estadísticos clásicos del HRV. En caso de la media, los valores calculados para todas las etapas en pacientes con insomnio, son menores de la media obtenida en los controles.

Apoyado en los resultados se pudo comprobar lo establecido por las referencias [1] [4], complementando con el análisis realizado se sugiere que las patologías del sueño tienen efecto sobre las señales cardiacas y electrocorticales.

IV. DISCUSIÓN

En este artículo se presenta un análisis de la dinámica de las señales HRV en personas para controles y pacientes. Así mismo se hace un análisis de correlación del análisis con DFA y el comportamiento del CAP. Del análisis para evaluar la relación entre el sistema central y el cardiaco durante el sueño en condiciones sanas y de insomnio, nuestras principales observaciones fueron: (a) existe un incremento en el número de fases-A3 en los pacientes respecto de los controles, el cual podría estar relacionado con el incremento en el valor de  $\alpha$  durante la etapa de sueño profundo (b) la varianza en  $\alpha$  es mayor para los pacientes, lo cual sugiere que presentan mayor inestabilidad en las diferentes etapas del sueño.

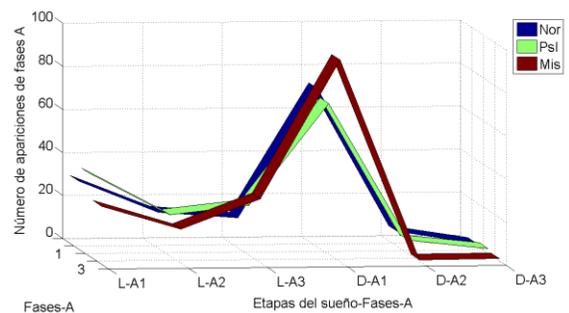


Fig 3. Comportamiento del número de apariciones de fases A en relación a la etapa del sueño y el tipo de paciente.

Tabla 1. Características principales de las señales analizadas para las tres etapas de sueño en cada tipo de paciente.

Parámetro	Grupo	Etapa de sueño			Media
		Ligero (Light)	Profundo (Deep)	REM	
Fases-A1 (hr)	Nor	31.5	73.72		52.61
	PsI	26.54	70.122		48.331
	Mis	24.27	93.853		59.061
Fases-A2 (hr)	Nor	16.77	6.88		11.825
	PsI	21.85	6.33		14.09
	Mis	17.07	0.6966		8.8833
Fases-A3 (hr)	Nor	13.865	0.965		7.4151
	PsI	27.39	2.18		14.785
	Mis	28.45	0.9089		14.679
$\alpha 1$	Nor	1.0616 $\pm 0.015$	0.983 $\pm 0.0081$	1.1552 $\pm 0.024$	1.0658
	PsI	1.0702 $\pm 0.026$	1.0503 $\pm 0.0418$	0.9328 $\pm 0.148$	1.0177
	Mis	1.0776 $\pm 0.057$	1.0387 $\pm 0.0483$	1.0956 $\pm 0.038$	1.0706
Mean (ms)	Nor	914.52	888.74	912.60	905.28
	PsI	758.81	771.29	792.62	774.24
	Mis	661.98	643.89	646.62	650.83
Sdnn (ms)	Nor	55.126	41.78	73.18	56.695
	PsI	52.17	50.95	54.2	52.44
	Mis	53.79	54.19	52.42	53.466
RMSS (ms)	Nor	52.67	38.43	67.64	52.913
	PsI	49.09	47.63	49.8	48.84
	Mis	52.1	51.82	48.16	50.693
VLF (ms <sup>2</sup> )	Nor	959.97	957.25	960.93	17.199
	PsI	952.16	948.25	965.73	6.4480
	Mis	909.13	960.29	958.30	1.3823
LF (ms <sup>2</sup> )	Nor	35.34	36.98	32.47	0.1154
	PsI	38.52	114.3	31.43	0.0329
	Mis	82.62	35.09	34.70	0.0299
HF (ms <sup>2</sup> )	Nor	4.67	5.76	6.58	0.0128
	PsI	9.30	7.07	2.82	0.0069
	Mis	8.23	4.6	6.99	0.0033
HF/LF	Nor	20.29	8.35	26.52	9.1259
	PsI	17.10	8.32	16.25	7.4894
	Mis	32.68	34.31	15.19	9.042

Se aprecia en los resultados un cambio de grado de correlación de las señales, ya que mientras las señales de controles están en el rango de 1/f, para pacientes el HRV tiene un comportamiento tendiente al movimiento Browniano. Este fenómeno puede ser causado por la dinámica electro cortical reflejada en un aumento de fases A3 en condiciones de patología.

Los valores obtenidos en este estudio fueron consistentes con los mostrados en la referencia [4] en el análisis de los controles. En esta misma referencia se analizan pacientes con apnea (patología del sueño) y haciendo una

comparación con los resultados de los insomnes, se puede observar que presentan la misma tendencia. Lo cual indica que las patologías del sueño afectan al ritmo cardiaco de una manera similar.

Asimismo, los resultados concordaron con los obtenidos en análisis previos [1], donde se muestra el mismo incremento en fases-A3 para pacientes en etapa de sueño ligero.

## V. CONCLUSIÓN

En el presente artículo se presentó un análisis que realiza una correlación entre las etapas de sueño, las fases-A del CAP y el HRV cardiaco. Se comprobaron los resultados obtenidos en la referencia [4] y se logró un avance al relacionar la aparición de las fases-A durante las diferentes etapas del sueño en pacientes que padecen de insomnio. Se pudo comprobar que los periodos de vigilia afectan la dinámica cardiaca, reflejada en la serie de tiempo HRV.

## AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de este proyecto fue parcialmente soportado por SEP-CONACyT CB-2010 154623 y CB-2012 180604.

## REFERENCIAS

- [1] I. Chouvarda, A. Grassi, M.O. Mendez, A.M. Bianchi, L. Parrino, G. Milioli, M. Terzano, N. Maglaveras, S. Cerutti, "Insomnia types and sleep microstructure dynamics", Engineering in Medicine and Biology Society 35<sup>th</sup> Annual International Conference 2013, Osaka.
- [2] Kaispiegelhalder, L. Fuchs, J. Ladwig, S. D. Kyle, C. Nissen, U. Voderholzer, B. Feige, D. Riemann, "Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia", in J. Sleep Res, num. 20, 2011, pp. 137-145.
- [3] M. Terzano, L. Parrino. "Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cycling alternating pattern (CAP) in human sleep", in Sleep Medicine, Elsevier. 2002.
- [4] T. Penzel, J. W. Kantelhardt, C. Lo, K. Voigt, C. Vogelmeier. "Dynamics of heart rate and sleep stages in normal and patients with sleep apnea", Neuropsychopharmacology, num 28, 2003, pp. 548-553.
- [5] C. K. Peng, Shlomo Havlin, H. Eugene Stanley, A. L. Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in non stationary heartbeat time series", in Chaos vol 5, no. 1, 1995, pp.82-87.
- [6] D. Delignieres, S. Ramdani, L. Lemoine, K. Torre, M. Fortes, G. Ninot. "Fractal analyses for short time series: A re-assessment of classical methods", in Journal of mathematical psychology num. 50. 2006, pp. 525-544.