



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ASOCIACIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDÍACA Y DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON
TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO.**



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA

Autora: Alicia Tirados Fernández.
Director: Prof. Félix del Campo Matía.
Cotutor: Dr. Daniel Álvarez González.

ÍNDICE.

1. Resumen.....	Página 2.
2. Introducción.....	Página 3.
3. Hipótesis.....	Página 5.
4. Objetivos.....	Página 5.
5. Material y métodos.....	Página 5.
6. Resultados.....	Página 8.
7. Discusión.....	Página 17.
8. Conclusiones.....	Página 19.
9. Bibliografía.....	Página 19.
10. Anexos.....	Página 21.

1. RESUMEN.

Fundamento: Los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS) asocian una elevada morbimortalidad. Un incremento de la actividad simpática se considera uno de los mecanismos entre la asociación del SAHS y los eventos cardiovasculares adversos. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca constituye una herramienta no invasiva en el estudio del Sistema Nervioso Autónomo. Sin embargo, apenas existen estudios que evalúen las alteraciones del balance autonómico sobre la mortalidad en pacientes con trastornos respiratorios del sueño.

Objetivo: Establecer la asociación entre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV) en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño y la mortalidad por cualquier causa.

Diseño: Estudio ambispectivo, observacional y de seguimiento.

Material y Métodos: Se incluyeron 238 pacientes a los que se realizó un estudio polisomnográfico nocturno por sospecha clínica de SAHS durante el periodo 2007-2009 y a los que se les ha seguido durante once años. La variable principal del estudio es la mortalidad por cualquier causa.

Con respecto a la metodología de análisis de la modulación cardíaca, se emplea el análisis espectral en las bandas clásicas: muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF), alta frecuencia (HF) y análisis no lineal (entropía, complejidad y variabilidad) de la señal derivada del ECG correspondiente al registro de la polisomnografía nocturna. Se empleó el análisis regresión de Cox para determinar la asociación entre la HRV y la mortalidad.

Resultados: Un 73.1% de los sujetos eran varones y la mediana de edad fue de 51 años. El 12.2% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. Se presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en cuanto a la relación LF/HF en los dos grupos de estudio (0.993 vs. 1.411), que se mantenía significativa tras ajustar por edad, sexo e IAH. Tanto la entropía muestral, la medida de tendencia central (variabilidad), como la presencia de un SAHS de carácter leve-moderado muestran valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$) con respecto a la mortalidad, si bien perdían su significación tras ajustar por los factores de confusión. Los pacientes fallecidos tuvieron una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca).

Conclusiones: En pacientes con trastornos respiratorios del sueño una reducción del balance simpático-vagal se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo independientemente de los eventos respiratorios. Los cambios producidos en el dominio de la frecuencia de la HRV son los que presentan una mayor asociación con la mortalidad. La determinación del LF/HF podría emplearse como marcador pronóstico en estos pacientes.

Palabras clave: SAHS, mortalidad, HRV, polisomnografía.

2. INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de episodios reiterados de obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior durante el sueño. Como consecuencia de este colapso se van a producir descensos de la saturación de oxihemoglobina (SaO_2) y microdespertares que pueden dar lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos.¹ El SAHS es una enfermedad prevalente y que en la actualidad afecta a un 14% de los varones y a un 5% de las mujeres comprendidos en la franja de edad de 30 a 70 años,² habiéndose sugerido un incremento de la prevalencia en los últimos años como consecuencia de la obesidad.

Los pacientes con SAHS presentan una gran constelación de síntomas, siendo sus repercusiones múltiples; tanto a corto, como a largo plazo. A corto plazo, se incluyen un mayor número de accidentes de tráfico, así como una alteración de la calidad de vida. A largo plazo, estos pacientes presentan más frecuentemente enfermedades cardiovasculares, metabólicas, complicaciones cerebrovasculares, una mayor incidencia de cáncer y una mayor mortalidad; ya sea general, como en relación con los aspectos cardiovasculares.³

La fisiopatología del SAHS es compleja, multifactorial y no bien conocida. La existencia de apneas durante el sueño tiene como consecuencia la presencia de alteraciones del intercambio gaseoso, activación del sistema simpático y estrés hemodinámico, produciendo marcadas oscilaciones tanto en la tensión arterial como en la frecuencia cardíaca, así como un incremento de la presión negativa intratorácica y de la presión cardíaca transmural. Estos eventos inducen mecanismos intermedios que favorecen potencialmente el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y una mayor mortalidad.

Durante estos eventos obstructivos, los episodios de hipoxia e hipercapnia pueden modular el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) de los pacientes con SAHS al aumentar el tono simpático y la capacidad de respuesta, lo que puede contribuir al desequilibrio simpático/parasimpático y, en consecuencia, a la disautonomía autonómica.⁴

En pacientes con un SAHS la presencia de eventos obstructivos conlleva la aparición de una bradicardia característica, secunde a la activación parasimpática presentando al final de la apnea un aumento de la frecuencia cardíaca⁵, lo que conlleva a la presencia de fenómenos de braditaquicardia.

La frecuencia cardíaca se define como el número de latidos por minuto y se considera un reflejo del estado cardiovascular de un sujeto. Sin embargo, no es constante, existiendo una ligera variación con respecto al tiempo que transcurre entre dos latidos consecutivos. Se acepta que la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV) es definida como la variación

fisiológica de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad, nunca superior a 24 horas, en un análisis de períodos circadianos consecutivos. En la práctica se emplea el acrónimo “HRV”, que corresponde al término en inglés “*Heart Rate Variability*”.

Las fluctuaciones del ritmo cardiaco estarían estrechamente relacionadas con la influencia del Sistema Nervioso Autónomo sobre el nodo sinusal. En sujetos sanos, este ritmo cardiaco muestra fluctuaciones complejas, tendiendo a disminuir durante el sueño, especialmente la fase no REM.

Desde su descripción inicial⁶ el análisis de la HRV se ha convertido en una herramienta no invasiva capaz de proporcionar información fiable sobre las variaciones simpáticas y parasimpáticas del período cardiaco, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La determinación de la HRV ha sido ampliamente aceptada, no sólo como un procedimiento para evaluar las funciones fisiológicas autonómicas, sino también como un método capaz de proporcionar información clínicamente relevante.

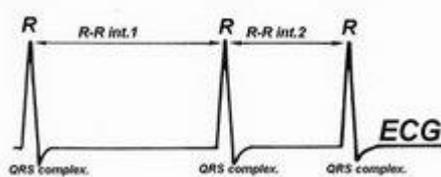


Figura 1. Los complejos QRS corresponden a los latidos del corazón y el R-R 1 y el R-R 2 son los cardio-intervalos.

La HRV es un indicador de la función neurocardíaca y es producida por interacciones entre el corazón-cerebro y procesos dinámicos no lineales del sistema nervioso autónomo. Se trata de una cualidad emergente de sistemas reguladores interdependientes que operan en diversas escalas de tiempo para ayudarnos a adaptarnos a los desafíos ambientales y psicológicos.

En los últimos años el interés por esta asociación ha aumentado y algunos de los estudios más actuales y significativos indican que la HRV puede utilizarse como un predictor de morbilidad y mortalidad⁷. Además, su relación con la disautonomía puede ser una herramienta no invasiva y sencilla para determinar el pronóstico general de los pacientes, si bien apenas se han realizado estudios en pacientes con SAHS.

Estudios previos han evidenciado que los pacientes con SAHS presentan una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tono vagal disminuido y mayor actividad simpática, que representa ese desequilibrio simpático-parasimpático^{8,9} y podría corroborar la hipótesis de la disautonomía como responsable de los eventos cardiovasculares en estos pacientes. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el impacto de las alteraciones de la HRV sobre la mortalidad en pacientes con trastornos respiratorios del sueño.

Por otra parte, la mayoría de los estudios que analizan la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los pacientes con SAHS utilizan técnicas de procesamiento en el dominio del tiempo y de la frecuencia, pero apenas se han utilizado técnicas de análisis no lineal¹⁰.

3. HIPÓTESIS.

Se ha propuesto que un desbalance autonómico durante el sueño podría asociarse a la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con trastornos respiratorios del sueño y, por lo tanto, a una mayor mortalidad. El estudio de la modulación autonómica cardíaca a través de la señal de HRV podría proporcionar nuevos índices relacionados con la mortalidad.

Al igual que sucede con el resto de las señales fisiológicas, la frecuencia cardíaca se comporta de manera compleja e irregular, tanto en pacientes sanos como en pacientes con diversas patologías. Es por ello por lo que los métodos no lineales pueden describir dinámicas ocultas y algunas condiciones no estacionarias del sistema cardiovascular, siendo más adecuados para caracterizar la dinámica de la señal de HRV.

4. OBJETIVOS.

Objetivo principal.

Evaluar las implicaciones sobre la mortalidad por cualquier causa de los cambios en la señal de HRV nocturna cuantificados mediante índices espectrales y no lineales en pacientes con trastornos respiratorios del sueño a largo plazo.

Objetivos secundarios.

- i. Analizar los índices polisomnográficos y sus diferencias entre los grupos de pacientes que fallecen (Exitus) y que no fallecen (No Exitus) durante el período de estudio.
- ii. Caracterizar la señal de HRV nocturna derivada de la polisomnografía mediante índices temporales, espectrales y no lineales, así como evaluar las diferencias entre los grupos bajo estudio (No Exitus vs. Exitus).
- iii. Estudiar la probabilidad de supervivencia de la población total bajo estudio, estratificando por grupos de severidad del SAHS, medida por el IAH.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

Estudio ambispectivo descriptivo. Se incluyen en el estudio 238 pacientes remitidos consecutivamente a la consulta de Neumología entre noviembre de 2007 y diciembre de 2009 por sospecha clínica moderada-alta de padecer un trastorno respiratorio del sueño. Todos los

pacientes presentaban al menos uno de los siguientes síntomas: hipersomnolencia diurna, ronquidos, disnea o despertares nocturnos o episodios de cese respiratorio indicados por su pareja. Los sujetos incluidos en el estudio son pacientes de ambos sexos, a partir de 18 años y sin límite de edad. De forma paralela, se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- i. Sujetos menores de 18 años.
- ii. Tratamiento con CPAP por diagnóstico previo de SAHS.
- iii. Presencia de algún trastorno del sueño previamente diagnosticado: narcolepsia, insomnio, privación crónica de sueño, uso regular de medicación o sedantes hipnóticos y/o síndrome de piernas cansadas.
- iv. Pacientes con > 50% de apneas centrales o con presencia de respiración periódica (Cheyne-Stokes) en el estudio polisomnográfico.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm PI089-20). Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Procedimientos y variables de estudio.

La variable principal del estudio fue la mortalidad (codificación binaria: 0 – No Éxito; 1 - Éxito), que se empleó para definir los grupos de estudio (No Éxito vs. Éxito). Para estudiar la mortalidad, se consideró un período de seguimiento de 11 años y medio desde la realización de la PSG.

Se recopilaron las siguientes variables de la historia clínica electrónica de todos los pacientes: edad (años), sexo, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC, kg/m²), perímetro de cuello (cm), perímetro de cintura (cm), enfermedades asociadas y tratamientos. Se valoró la somnolencia diurna mediante la escala de somnolencia de Epworth. Se valoró la presencia de comorbilidades y se calculó el índice de Charlson.

A todos los pacientes se les realizó una polisomnografía (PSG) hospitalaria nocturna (Alice 5; Resironics, Philips Healthcare). El estudio polisomnográfico fue analizado de forma manual de acuerdo con los criterios establecidos¹. Se consideró como apnea la reducción discernible de flujo aéreo (>90%) de 10 o más segundos de duración. La presencia de hipopneas se estableció ante una reducción discernible bien del flujo aéreo o de las bandas toracoabdominales (>30% y <90%) que se acompañaba de una desaturación mayor del 3% y/o de la presencia de un arousal. El índice de apnea-hipopnea (IAH) se estimó mediante la determinación del número de apneas e hipopneas dividido por el número de horas de sueño. Este índice se empleó para determinar la presencia/ausencia de SAHS, así como para valorar

la gravedad de la patología: No SAHS (IAH <5 eventos/h), SAHS leve ($5 \leq$ IAH < 15 eventos/h), SAHS moderado ($15 \leq$ IAH < 30 eventos/h) y SAHS severo (IAH \geq 30 eventos/h).

De cada estudio polisomnográfico se extrajeron las siguientes variables: tiempo total del estudio (TTE, minutos); tiempo total de sueño (TTS, minutos), el tiempo de latencia al inicio del sueño (latencia, minutos), porcentaje de tiempo respecto al TTS en las distintas fases de sueño (N1, N2, N3 y REM), índice de apnea-hipopnea (IAH, eventos/h), índice de arousal total (IAT, eventos/h), saturación de oxígeno mínima (Sat_{MIN}, %), índice de desaturación \geq 3% (ID3, eventos/h) y porcentaje del tiempo con una saturación por debajo del 90% (CT90, %).

Análisis automático de la señal HRV.

La señal de HRV se extrajo del ECG nocturno registrado durante la PSG a una frecuencia de muestreo de 200 Hz. La colocación de los electrodos durante el sueño se realizó de forma estándar. Para obtener la señal de HRV, se realizó, en primer lugar, un filtrado paso banda del ECG para eliminar los artefactos típicos, aplicando, a continuación, el algoritmo de detección del pico R descrito en Benítez et al.¹¹

El análisis de la señal HRV se abordó mediante 4 enfoques complementarios: (i) índices clásicos en el dominio del tiempo, (ii) índices clásicos en las bandas de frecuencia de HRV (muy bajas frecuencias, VLF: 0.003 – 0.04 Hz; bajas frecuencias, LF: 0.04 – 0.15 Hz; altas frecuencias, HF: 0.15 – 0.40 Hz), (iii) nuevos índices espectrales en el dominio la frecuencia y (iv) parámetros no lineales.

Con respecto al análisis en el dominio del tiempo se empleó: promedio de los valores del intervalo RR en todo el registro (avRR); desviación estándar del intervalo RR en todo el registro (SDNN), que es una medida de la variabilidad total; desviación estándar de la serie temporal del promedio del intervalo RR en segmentos de 5 minutos (SDavNN), que refleja la influencia del ritmo circadiano en el HRV; promedio de la serie temporal de desviaciones estándar del intervalo RR en segmentos de 5 minutos (avSDNN), que refleja la influencia combinada de los sistemas simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo; desviación estándar de las diferencias entre valores del intervalo RR consecutivos a lo largo de todo el registro (SDSD); valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos RR consecutivos (RMSSD), que refleja la actividad vagal.

Con respecto a los índices clásicos en las bandas espectrales de la señal HRV, se calculó la potencia total y normalizada en dichas bandas, así como el balance simpático-vagal (LH/HF). Además, se calculó la entropía espectral (SE) y la frecuencia mediana (MF) en cada una de dichas bandas y en la banda de frecuencias de interés del SAHS relacionada con la periodicidad de los eventos de apnea (0.014 – 0.033 Hz), así como la potencia total y

normalizada en dicha banda. La SE caracteriza la forma (plana o en pico) del espectro, reflejando el predominio (forma de pico, valores bajos) de un rango de frecuencias respecto del resto. La frecuencia mediana es la frecuencia a la cual se alcanza la mitad de la potencia de la señal, con lo que valores elevados implican un predominio de las altas frecuencias.

Finalmente, para capturar los cambios globales de la dinámica no lineal de la señal HRV, se calculó la medida de la tendencia central (CTM), que refleja la variabilidad de la señal; la complejidad de Lempel-Ziv (LZC), que cuantifica la complejidad de una secuencia de datos; y la entropía muestral (SampEn), que caracteriza la irregularidad de una serie temporal.

Análisis estadístico.

El análisis descriptivo de las variables se realizó mediante la determinación de la mediana y rango intercuartil (IQR) en caso de que las distribuciones de los datos no fueran normales o de la media y desviación estándar (SD) en caso de seguir una distribución gaussiana. La hipótesis de normalidad se evaluó mediante los test estadísticos de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks, en función del tamaño de los grupos de estudio. En los contrastes de medias, se aplicó un análisis ANOVA paramétrico (t de Student) en las variables normales o el test no paramétrico de Mann-Whitney en las variables que no se ajustaban a una distribución normal, para buscar diferencias significativas entre los 2 grupos bajo estudio: No Exitus vs. Exitus. En el caso de variables categóricas cualitativas se empleó el test χ^2 . Se consideraron estadísticamente significativos todos los p -valor <0.05 . Las correlaciones entre variables continuas fueron estudiadas empleando el coeficiente de correlación de Pearson o mediante el coeficiente de correlación de Spearman en caso de correlaciones entre variables no normalmente distribuidas.

Finalmente, se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier, empleando una regresión de Cox para determinar la asociación entre los distintos parámetros derivados del análisis de HRV y la mortalidad.

6. RESULTADOS.

Características clínicas generales.

Las características socio-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, así como en relación con la mortalidad, se presentan en la Tabla 1. La mayor parte de los sujetos son varones (77.3%), con una mediana de edad de 51 años y un índice de masa corporal de 29 kg/m². La mediana de seguimiento de los pacientes ha sido de 11 años [rango intercuartil: 11-12].

Tabla 1. Características socio-demográficas y antropométricas de la población bajo estudio.

Características	Todos	No Exitus	Exitus	p-valor*
Nº pacientes (n, %)	238	209 (87.8%)	29 (12.2%)	-
Edad (años)	51.0 [42.0, 60.0]	50.0 [41.0, 58.0]	62 [56.8, 73.8]	<0.05
Nº varones (n, %)	184 (77.3%)	160 (76.6%)	24 (82.8%)	0.455
IMC (kg/m ²)	29.0 [26.6, 32.5]	28.8 [26.4, 32.3]	29.7 [27.5, 33.1]	0.165
PCu (cm)	42.0 [39.8, 45.0]	42.0 [39.0, 44.3]	43.0 [41.0, 47.0]	0.119
PCi (cm)	105.0 [98.0, 114.0]	105.0 [98.0, 113.5]	110.0 [100.5, 121.0]	0.142

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil] o número (porcentaje).

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas y Chi² para variables categóricas.

IMC: índice de masa corporal; PCi: perímetro de cintura; PCu: perímetro de cuello.

Un 12.2% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento, presentando una mayor edad en el momento del fallecimiento. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables analizadas. De los pacientes estudiados, un 78.2% fueron diagnosticados de SAHS, de los cuales un 23.5% eran de carácter leve, un 24% moderado y un 30.7% grave.

En la Tabla 2 se muestra la prevalencia de las principales patologías de la población de estudio en el momento de realizar la PSG. Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron más frecuentemente enfermedades asociadas, fundamentalmente EPOC y neoplasias. Como se muestra en la Tabla 3, los pacientes que fallecieron presentaron de forma significativa un menor porcentaje de fase REM y un mayor porcentaje de sueño superficial en N1. Los pacientes que fallecieron tuvieron un mayor porcentaje de CT90.

Tabla 2. Comorbilidades de la población bajo estudio en el momento del diagnóstico.

Características	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
EPOC (n, %)	17 (7.1%)	10 (4.8%)	7 (24.1%)	<0.05 (0.0002)
Insuficiencia Respiratoria (n, %)	3 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (3.5%)	0.260
Depresión (n, %)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (3.5%)	<0.05 (0.007)
Ansiedad (n, %)	13 (5.5%)	13 (6.2%)	0 (0.0%)	0.167
Comorbilidad Cardiovascular (n, %)	27 (11.4%)	19 (9.1%)	8 (27.6%)	<0.05 (0.003)
Neoplasia	26 (11%)	15 (7.2 %)	11 (37.9%)	<0.05 (0.004)

Los datos se muestran en términos de número (porcentaje).

* Test Chi² para variables categóricas.

Tabla 3. Variables polisomnográficas de la población de estudio en relación con la mortalidad.

Características	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
TTE (min)	438.5 [423.0, 453.0]	438.0 [422.0, 453.0]	442.0 [426.5, 451.5]	0.484
TTS (min)	392.0 [343.8, 424.3]	387.0[343.3, 424.8]	405.0 [356.8, 425.8]	0.393
Latencia (min)	14.5 [7.4, 27.0]	13.5 [7.5, 26.4]	15.0 [5.8, 28.3]	0.985
N1 (%)	8.0 [3.7, 14.1]	7.5 [3.6, 13.4]	12.8 [6.3, 19.8]	<0.05 (0.019)
N2 (%)	56.9 [48.2, 65.1]	57.3 [48.1, 64.7]	55.2 [47.7, 67.3]	0.748
N3 (%)	18.8 [11.6, 26.8]	19.4 [11.8, 26.9]	15.0 [7.6, 25.1]	0.187
REM (%)	12.6 [7.5, 16.9]	13.2 [8.8, 17.1]	6.9 [1.9, 15.5]	<0.05 (0.010)
Lat. REM (min)	144.0 [101.0, 213.4]	143.0 [101.0, 202.0]	203.5 [111.5, 273.0]	0.174
IAH (eventos/h)	17.0 [5.7, 37.4]	16.8 [5.3, 40.3]	18.2 [10.2, 35.3]	0.466
IAT (eventos/h)	22.0 [11.6, 33.8]	21.8 [11.4, 33.8]	25.9 [15.4, 34.9]	0.514
Sat _{MIN} (%)	85.0 [78.0, 90.0]	85.0 [77.0, 90.0]	84.0 [79.8, 88.3]	0.763
CT90 (%)	0.9 [0.0, 6.0]	0.7 [0.0, 4.6]	2.0 [0.5, 18.8]	<0.05 (0.028)
ID3 (eventos/h)	12.5 [3.8, 35.6]	12.1 [3.3, 35.7]	15.1 [5.5, 31.1]	0.570

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas.

CT90: porcentaje de tiempo con saturación de oxígeno inferior al 90%; IAH: índice de apnea-hipopnea; IAT: índice de aruosal total; ID3: índice de desaturaciones mayores o iguales al 3%; N1: fase de sueño N1; N2: fase de sueño N2; N3: fase de sueño N3; REM: fase de sueño REM; Sat_{AVG}: saturación de oxígeno media; Sat_{MIN}: saturación de oxígeno mínima; TTE: tiempo total de estudio; TTS: tiempo total de sueño

El análisis de la HRV para los dos grupos de estudio se muestra en la Tabla 4. En cuanto al análisis en el dominio del tiempo, los pacientes que fallecieron en el seguimiento presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a los parámetros SDSD (desviación estándar de las diferencias absolutas sucesivas de los intervalos RR) y RMSSD, relacionado con las alteraciones del tono autonómico mediadas principalmente por la actividad vagal.

Con respecto al dominio de la frecuencia, la Tabla 4 también recoge los valores obtenidos en las tres bandas principales del espectro de potencia de la HRV: la banda de muy baja frecuencia (VLF), la banda de baja frecuencia (LF) y la banda de alta frecuencia (HF). Ninguna de ellas muestra una diferencia significativa entre el grupo Exitus y el grupo No Exitus. Sin embargo, al realizar su normalización, debido a la asimetría de las distribuciones, todas ellas muestran una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos. El componente LF es regulado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, asociándose su aumento a la actividad simpática. Los valores de LF_n son significativamente

menores ($p < 0.05$) en el grupo Exitus (0.498 respecto a 0.585), asociado a una menor actividad simpática. El componente HF se define generalmente como un marcador de la modulación vagal, mediado por la respiración. En este estudio se ha observado un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de HF_n en los pacientes fallecidos (0.502 respecto a 0.415), revelando un predominio parasimpático.

La banda VLF se atribuye a la regulación térmica interna del cuerpo, hallándose disminuidos sus valores normalizados en los pacientes fallecidos (0.084 frente a 0.108) de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En cuanto a la relación LF/HF, que refleja el equilibrio simpático-vagal global; siendo valores más altos representativos de un predominio simpático, en el presente estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), con valores de LF/HF inferiores en el grupo Exitus en comparación con el grupo No Exitus (0.993 respecto a 1.411). Este desbalance estaría asociado a una mayor inestabilidad autonómica con predominio parasimpático.

En cuanto a los nuevos parámetros espectrales en términos de la frecuencia mediana y la entropía espectral, se observaron diferencias significativas entre los dos grupos prácticamente en todos ellos.

Con respecto al análisis no lineal, tanto la entropía muestral como la medida de variabilidad mediante CTM muestran valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$) entre ambos grupos, presentando los pacientes fallecidos una menor irregularidad a la vez que mayor variabilidad. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores de complejidad.

Tabla 4 – Parte I. Índices de modulación cardiaca derivados de la señal HRV en la población de estudio: Índices temporales.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
AvRR	0.889 [0.808, 0.992]	0.905 [0.815, 0.994]	0.853 [0.751, 0.965]	0.181
SDNN	0.116 [0.086, 0.155]	0.113 [0.086, 0.156]	0.122 [0.094, 0.157]	0.469
SDavNN	0.063 [0.047, 0.089]	0.064 [0.047, 0.089]	0.059 [0.044, 0.091]	0.614
avSDNN	0.082 [0.058, 0.111]	0.082 [0.057, 0.111]	0.089 [0.062, 0.104]	0.460
SDSD	0.073 [0.047, 0.120]	0.069 [0.046, 0.108]	0.089 [0.068, 0.145]	<0.05 (0.024)
RMSSD	11.932 [7.974, 18.081]	11.539 [7.899, 17.309]	16.787 [11.258, 25.200]	<0.05 (0.015)

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas

Tabla 4 – Parte II. Índices de modulación cardiaca: Índices clásicos en bandas de frecuencia HRV.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
VLF	0.187 [0.090, 0.296]	0.186 [0.094, 0.297]	0.189 [0.088, 0.298]	0.875
LF	0.836 [0.427, 1.731]	0.837 [0.425, 1.731]	0.767 [0.464, 1.610]	0.983
HF	0.521 [0.243, 1.262]	0.507 [0.217, 1.227]	0.716 [0.387, 1.785]	0.116
PT	1.672 [0.878, 3.252]	1.668 [0.818, 3.187]	1.886 [1.032, 3.578]	0.526
VLFn	0.104 [0.061, 0.141]	0.108 [0.064, 0.143]	0.084 [0.051, 0.107]	<0.05 (0.041)
LFn	0.571 [0.483, 0.689]	0.585 [0.492, 0.705]	0.498 [0.452, 0.533]	<0.05 (0.002)
HFn	0.429 [0.312, 0.517]	0.415 [0.295, 0.508]	0.502 [0.467, 0.548]	<0.05 (0.002)
LF/HF	1.330 [0.933, 2.210]	1.411 [0.967, 2.391]	0.993 [0.826, 1.143]	<0.05 (0.002)

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas

Tabla 4 – Parte III. Índices de modulación cardiaca: Nuevos parámetros espectrales.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
SE _{VLF}	0.232 [0.231, 0.232]	0.232 [0.231, 0.232]	0.232 [0.231, 0.232]	0.500
SE _{LF}	0.584 [0.565, 0.597]	0.582 [0.564, 0.596]	0.593 [0.581, 0.599]	<0.05 (0.026)
SE _{HF}	0.709 [0.689, 0.716]	0.706 [0.688, 0.714]	0.716 [0.711, 0.719]	<0.05 (0.00003)
SE _{TOT}	0.716 [0.685, 0.753]	0.712 [0.682, 0.748]	0.752 [0.730, 0.763]	<0.05 (0.0005)
MF _{VLF}	0.037 [0.037, 0.038]	0.037 [0.037, 0.038]	0.037 [0.037, 0.037]	0.552
MF _{LF}	0.075 [0.067, 0.083]	0.073 [0.067, 0.083]	0.080 [0.073, 0.090]	<0.05 (0.039)
MF _{HF}	0.246 [0.230, 0.256]	0.245 [0.226, 0.255]	0.251 [0.244, 0.260]	<0.05 (0.021)
MF _{TOT}	0.108 [0.078, 0.147]	0.102 [0.076, 0.145]	0.137 [0.116, 0.157]	<0.05 (0.005)
SE _{BW}	0.410 [0.403, 0.414]	0.409 [0.403, 0.414]	0.411 [0.409, 0.414]	0.101
MF _{BW}	0.030 [0.028, 0.032]	0.030 [0.028, 0.032]	0.030 [0.030, 0.032]	0.321
PR _{BW}	0.461 [0.278, 0.649]	0.509 [0.287, 0.674]	0.355 [0.231, 0.444]	<0.05 (0.019)
PT _{BW}	0.783 [0.419, 1.318]	0.789 [0.445, 1.318]	0.768 [0.357, 1.348]	0.656

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas

Tabla 4 – Parte IV. Índices de modulación cardíaca: Índices no lineales.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
CTM	0.970 [0.897, 0.990]	0.971 [0.897, 0.991]	0.946 [0.895, 0.979]	<0.05 (0.046)
LZC	0.348 [0.290, 0.389]	0.350 [0.294, 0.389]	0.343 [0.280, 0.376]	0.371
SampEn	0.768 [0.654, 0.887]	0.776 [0.682, 0.896]	0.644 [0.389, 0.856]	<0.05 (0.003)

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

* Test no paramétrico de Mann-Whitney para variables continuas cuantitativas

La Tabla 5 recoge la incidencia de nuevas patologías cardiovasculares y metabólicas que se desarrollaron durante el periodo de seguimiento. Durante este seguimiento, los pacientes que fallecieron tuvieron una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, especialmente en relación con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.

En este trabajo se ha demostrado la asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los pacientes con SAHS moderado-a-severo (>15 eventos/h) con la mortalidad, como se muestra en la Tabla 6. Sin embargo, no se ha observado una relación significativa ($p = 0.366$) cuando solo se considera a los SAHS severos (>30 eventos/h) y la mortalidad de manera individual.

Tabla 5. Comorbilidades de nueva aparición transcurridos al menos 4 años tras la realización de la PSG.

Características	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
Hipertensión arterial	17 (7.1%)	15 (7.2%)	2 (6.9%)	0.956
Dislipemia	23 (9.7%)	19 (9.1%)	4 (13.8%)	0.422
Cardiopatía isquémica	13 (5.5%)	9 (4.3%)	4 (13.8%)	<0.05 (0.035)
Fibrilación auricular	7 (2.9%)	3 (1.4%)	4 (13.8%)	<0.05 (0.0002)
Insuficiencia cardíaca	11 (4.6%)	5 (2.4%)	6 (20.7%)	<0.05 (0.00001)
Diabetes Mellitus tipo 2	8 (3.4%)	6 (2.9%)	2 (6.9%)	0.260

Los datos se muestran en términos de número (porcentaje).

* Test Chi² para variables categóricas.

Tabla 6. Mortalidad en función del umbral diagnóstico de SAHS.

Umbral	Todos (N = 238)	No Exitus (N = 209)	Exitus (N = 29)	p-valor*
SAHS leve-a-severo (IAH > 5 eventos/h)	186 (78.2%)	160 (76.6%)	26 (89.7%)	0.110
SAHS moderado-a-severo (IAH > 15 eventos/h)	130 (54.6%)	109 (52.2%)	21 (72.4%)	<0.05 (0.04)
SAHS severo (IAH >30 eventos/h)	73 (30.7%)	62 (29.7%)	11 (37.9%)	0.366

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil] o número (porcentaje).

* Test Chi² para variables categóricas.

Análisis de Supervivencia.

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estudiar la mortalidad de los pacientes y poder comparar la probabilidad de supervivencia de los diferentes grupos. En la Figura 2 se representa la probabilidad de supervivencia en toda la población global y según la presencia o ausencia de SAHS moderado-a-severo. Los pacientes con SAHS moderado-severo presentaron una mayor mortalidad en el periodo de estudio ($p < 0.05$). Sin embargo, tras ajustar por edad, sexo e IAH no se mantuvo la significación estadística: HR 1.5 (0.50-4.43 IC 95%).

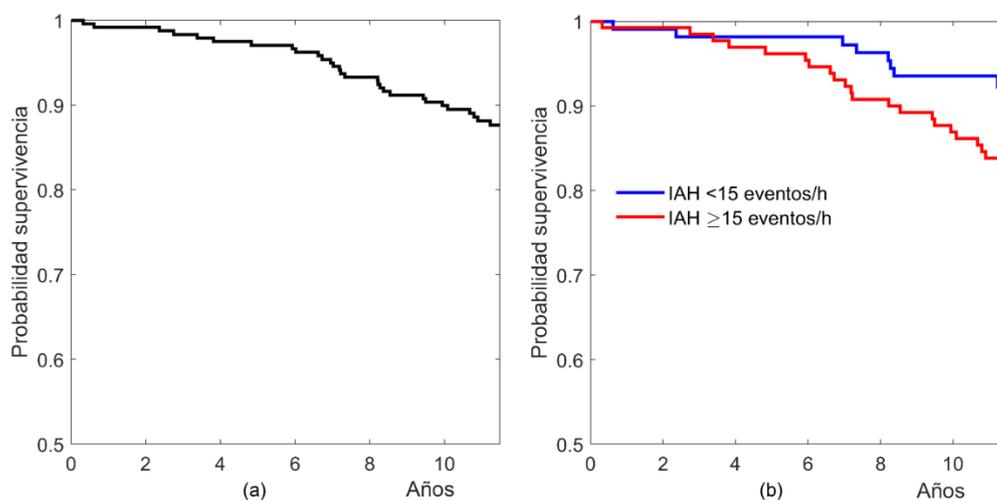


Figura 2. Probabilidad de supervivencia (gráficos Kaplan-Meier) de la población (período de estudio 11.5 años): (a) Población global; (b) Población estratificada en función de la presencia de SAHS moderado-a-severo (IAH ≥15 eventos/h).

En la Figura 3 se representa la probabilidad de supervivencia en función de los índices de modulación cardíaca que arrojaron las diferencias estadísticas más significativas entre los grupos Éxito y No Éxito estratificados según el valor mediano de cada variable.

La Figura 3 (a) muestra la supervivencia según el RMSSD, que representa la actividad parasimpática. La probabilidad de supervivencia es mayor en aquellos pacientes con el RMSSD situado por debajo de la mediana y, por tanto, con el valor más bajo, si bien no se observaron diferencias significativas ($p < 0,069$). Lo mismo sucede con el SE_{HF} , que representa la distribución de actividad en la banda HF, que modula la actividad parasimpática. Como se observa en la Figura 3 (c), hay una mayor probabilidad de supervivencia en aquellos pacientes con menores valores de SE_{HF} (HR 6,29; 2,1-18 IC 95%), pero no se mantiene tras ajustar por los factores confusores (edad, IAH y sexo). El comportamiento de los índices LF/HF (balance simpático-vagal) y SampEn (entropía) del HRV es el inverso: los pacientes con valores bajo la mediana presentaron una menor probabilidad de supervivencia (Figuras 3 (b)(d)). Es importante destacar que, con respecto al cociente LF/HF, se alcanzaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre ambas curvas de supervivencia estratificadas en función de la mediana. Además, tras ajustar por edad, sexo e IAH, se mantuvo esta asociación significativa.

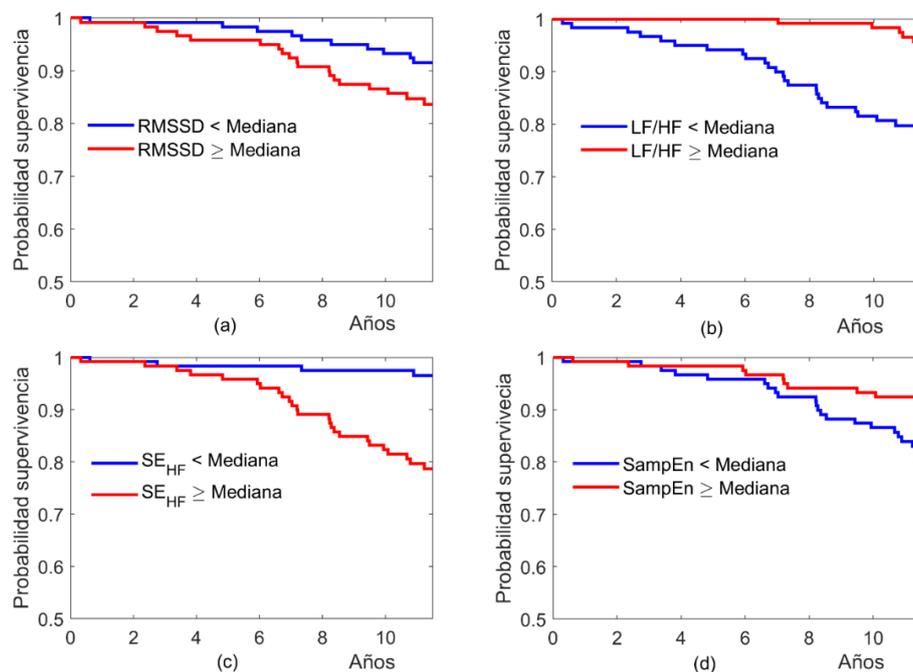


Figura 3. Probabilidad de supervivencia (gráficos Kaplan-Meier) en función de la estratificación según la mediana de los índices de modulación cardíaca más significativos en cada grupo de parámetros (período de estudio 11.5 años): (a) RMSSD (índices temporales); (b) LF/HF ratio (índices clásicos en bandas de frecuencia HRV); (c) SE_{HF} (nuevos parámetros espectrales); (d) SampEn (parámetros no lineales).

La Tabla 7 muestra el *hazard ratio* para esta variable en un modelo de regresión univariante y multivariante. Con respecto a la entropía muestral, los pacientes con un valor de entropía más bajo presentaron una mayor mortalidad, para un punto de corte de 0.768 ($p < 0.029$). Tras ajustar por las variables confusoras, la entropía pierde su significación estadística, persistiendo en el modelo únicamente la edad. Al analizarlo por sexo no hay diferencias.

El parámetro que mostró mayor capacidad diagnóstica en relación con la mortalidad por cualquier causa fue RMSSD, que obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.64 (0.54-0.73).

Tabla 7. *Hazard ratio* del índice de modulación cardiaca LF/HF individualmente y tras corregir mediante las variables confusoras típicas (edad, sexo e IAH).

	Análisis univariante			Análisis multivariante (OR ajustados)		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Edad	1,08	1,05-1,14	0,000	1.073	(1.038, 1.109)	<0.05
Sexo	1,44		0,453	1.777	(0.675, 4.677)	0.244
LF/HF	5,36	2,05-14	0,001	3.51	(1.27, 9.7)	<0.05
IAH	1,005	0,99-1,03	0,418	0.995	(0.976, 1.014)	0.620

En la Tabla 8 (Partes I a IV) se muestran las correlaciones entre los índices de modulación cardiaca extraídos de la señal HRV y los índices de severidad del SAHS en términos de IAH e ID3.

Tabla 8 – Parte I. Correlación de los índices temporales de la señal de HRV con el IAH y el ID3.

		avRR	SDNN	SDavNN	avSDNN	SDSD	RMSSD
IAH	Rho	0.037	-0079	-0124	0013	-0.136	-0.136
	(p-valor)	(0.572)	(0.222)	(0.056)	(0.836)	(0.037)	(0.036)
ID3	Rho	-0.003	-0.069	-0.081	0.012	-0.123	-0.120
	(p-valor)	(0.961)	(0.293)	(0.213)	(0.848)	(0.059)	(0.066)

Las correlaciones se proporcionan mediante el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

Tabla 8 – Parte II. Correlación de los índices espectrales clásicos de la señal HRV con IAH e ID3.

		VLF	LF	HF	PT	VLFn	LFn	HFn	LF/HF
IAH	Rho	0.229	0.010	-0.152	-0.015	0.396	0.221	-0.221	0.221
	(p-valor)	(0.0004)	(0.879)	(0.019)	(0.824)	(<10 ⁻⁹)	(0.001)	(0.001)	(0.001)
ID3	Rho	0.214	0.005	-0.144	-0.019	0.362	0.190	-0.190	0.190
	(p-valor)	(0.001)	(0.937)	(0.027)	(0.775)	(<10 ⁻⁸)	(0.003)	(0.003)	(0.003)

Las correlaciones se proporcionan mediante el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

Tabla 8 – Parte III. Correlación de los nuevos índices espectrales de la señal HRV con IAH e ID3.

		SE _{VLF}	SE _{LF}	SE _{HF}	SE _{TOT}	MF _{VLF}	MF _{LF}	MF _{HF}	MF _{TOT}	SE _{BW}	MF _{BW}	PR _{BW}	PT _{BW}
IAH	Rho	-0.243	-0.313	0.102	-0.306	-0.072	-0.317	0.088	-0.298	-0.234	-0.086	0.401	0.250
	(p)	(0.0002)	(10 ⁻⁶)	(0.116)	(10 ⁻⁵)	(0.265)	(10 ⁻⁶)	(0.174)	(10 ⁻⁵)	(10 ⁻³)	(0.186)	(10 ⁻⁹)	(10 ⁻⁴)
ID3	Rho	-0.282	-0.277	0.138	-0.258	-0.068	-0.286	0.137	-0.267	-0.258	-0.083	0.374	0.236
	(p)	(10 ⁻⁴)	(10 ⁻⁴)	(0.033)	(10 ⁻⁴)	(0.293)	(10 ⁻⁵)	(0.034)	(10 ⁻⁴)	(10 ⁻⁴)	(0.201)	(10 ⁻⁸)	(10 ⁻³)

Las correlaciones se proporcionan mediante el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

Tabla 8 – Parte IV. Correlación de los índices no lineales de la señal HRV con IAH e ID3.

		CTM	LZC	SampEn
IAH	Rho	0.342	-0.260	-0.225
	(p-valor)	(<10 ⁻⁷)	(<10 ⁻⁴)	(0.0004)
ID3	Rho	0.317	-0.247	-0.203
	(p-valor)	(<10 ⁻⁶)	(0.0001)	(0.002)

Las correlaciones se proporcionan mediante el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

Solamente SDSD y RMSSD muestran correlaciones significativas, aunque débiles, con el IAH (ninguna con el ID3). Entre los parámetros espectrales clásicos destacan las potencias normalizadas y el balance simpático-vagal, que alcanzan las correlaciones más significativas tanto con el IAH como con el ID3, particularmente en VLF. Los nuevos parámetros espectrales destacan por su correlación significativa con IAH e ID3 en prácticamente todos ellos. Las correlaciones más fuertes y significativas fueron alcanzadas por SE y MF en la banda LF y por la potencia relativa en la banda de interés de SAHS (0.014 – 0.033 Hz). Todos los parámetros no lineales alcanzaron correlaciones significativas con ambos índices de gravedad del SAHS, arrojando el CTM las relaciones más fuertes.

7. DISCUSIÓN.

El principal hallazgo de este trabajo es que, en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, la mortalidad por cualquier causa se asoció de forma independiente a un desbalance simpático-vagal. El estudio del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca evidenció que los pacientes que fallecieron presentaron, de forma significativa, valores alterados en

cada uno de los tipos de parámetros estudiados: mayor SDSD y RMSSD, una disminución de VLFn, así como una disminución de LFn y ligero incremento de HFn, estando la relación LF/HF disminuida. El descenso de la relación LF/HF es consecuencia de un incremento de HF y disminución de LF. Estos pacientes también presentaron una disminución de los valores de entropía muestral y aumento de los valores de CTM. Todos estos datos hablarían de un predominio vagal.

La mayoría de los estudios desarrollados en este ámbito¹²⁻¹⁴ evidencian una relación del SAHS con el incremento de la activación simpática del Sistema Nervioso Autónomo. Los pacientes con SAHS muestran un marcado cambio en el equilibrio vegetativo hacia una mayor actividad simpática evaluada por un incremento en los dominios de alta frecuencia (HF) y de muy baja frecuencia (VLF) y del balance simpático-vagal (LF/HF). La mayoría de los estudios existentes se realizaron con registros HRV diurnos. Sin embargo, apenas hay estudios que evalúen la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante el empleo de un registro único nocturno.

La participación de la actividad vagal apenas ha merecido atención en la literatura. Se ha descrito que los pacientes con SAHS tienen durante la noche un mayor tono vagal con respecto a un grupo control.¹⁵ Trabajos recientes demuestran, de manera significativa, un aumento de la activación vagal durante el sueño no-REM^{16,17}, sobre todo en los pacientes con IAH elevado, así como una disminución de la actividad simpática o menor modulación parasimpática durante el sueño REM. Estas diferencias no se evidencian en pacientes con SAHS moderado-grave. Este hecho se asoció con el aumento de la presión y la estimulación del quimiorreceptor aórtico-carotídeo, y se plantea como posible explicación de una respuesta compensatoria a la desaturación de oxígeno causada por la alteración de la respiración¹⁷. Chang et al¹⁸ en un estudio sobre el impacto del tratamiento con CPAP, evidencia un predominio vagal en estos pacientes, que se corrige con la CPAP. En un reciente meta-análisis que evalúa la eficacia de la CPAP a corto y largo plazo, se concluye que este tratamiento induce cambios en el tono parasimpático disminuyendo HF y SDNN¹⁹.

Una disminución del balance simpático-vagal se ha descrito como marcador de pobre pronóstico en pacientes críticamente enfermos, o en pacientes con sepsis. Se ha sugerido que estos pacientes tendrían una mala respuesta del Sistema Nervioso Autónomo a situaciones de estrés²⁰ predominando el componente vagal sobre el simpático.

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que trata de determinar la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la mortalidad por cualquier causa, evaluada bajo diferentes enfoques de análisis de la señal HRV en pacientes con trastornos respiratorios del sueño. Sen et al.²¹, en un meta-análisis, señalan a la variabilidad de la frecuencia cardíaca

como un predictor independiente de mortalidad cardíaca y/o por cualquier causa, sin referencias a la presencia de apneas. Sankari²² evidencia en una cohorte de población general (Wisconsin Sleep Cohort Study) una asociación entre un índice de variabilidad y eventos cardiovasculares de nueva aparición, incluyendo de forma conjunta eventos y mortalidad cardiovascular.

Al igual que otros autores, hemos encontrado una correlación débil, pero significativa, entre los parámetros analizados de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la gravedad del SAHS medida por el índice de apnea hipopnea, si bien tanto la relación LF/HF como los parámetros no lineales fueron los que presentaron una mayor correlación.

Los pacientes con SAHS tienen un mayor riesgo de mortalidad, no sólo para eventos cardiovasculares, sino fundamentalmente en relación con la incidencia de cáncer y accidentes cerebrovasculares²³. En nuestros pacientes, la mortalidad fue asociada a diversas patologías, incluyendo tanto enfermedades cardiovasculares como diferentes neoplasias.

El presente estudio presenta diversas limitaciones en su realización que se deben tener en cuenta. En primer lugar, aunque se trata de una población de estudio grande y en un período de seguimiento largo, el evento de casos de mortalidad es pequeño y había un predominio de varones. Además, la cohorte pertenece a pacientes procedentes de un solo centro. Para finalizar, es importante mencionar la influencia de los fármacos, así como el que los pacientes estaban algunos de ellos en tratamiento con CPAP durante el período de seguimiento.

8. CONCLUSIONES.

1. En pacientes con trastornos respiratorios del sueño, una reducción del balance simpático-vagal se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo, independientemente del índice de apnea-hipopnea.
2. Los cambios producidos en el dominio de la frecuencia tienen una mayor asociación con la mortalidad que los índices del resto de dominios, incluidos los correspondientes al análisis no lineal.
3. La determinación del LF/HF podría ser útil como marcador de pronóstico en estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:7-9.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
3. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.

4. Xie J, Yu W, Wan Z, et al. Correlation analysis between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and heart rate variability. *Iran J Public Health*. 2017;46(11):1502-11.
5. del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Variability of pulse signal frequency obtained using nocturnal pulse oximetry in patients with sleep apnoea/hypoapnoea síndrome. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(3):116–121.
6. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213:220–222.
7. Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(2):166–177.
8. Narkiewicz K, Sommers VK. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Auton Neurosci*. 2001; 90(1-2):89-94.
9. Tabata R, Yin M, Nakayama M, et al. A preliminary study on the influence of obstructive sleep apnea upon cumulative parasympathetic system activity. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35(2):242–246.
10. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017; 5:258.
11. Benitez D, Gaydecki P.A., Zaidi A, Fitzpatrick A.P. The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis. *Comput. Biol. Med*. 2001, 31, 399–406.
12. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci*. 2019;12(3):214-21.
13. Wakai M, Samejima Y, Goshima K et al. Altered heart rate variability in severe sleep apnea syndrome. *Sleep Biol Rhythms*. 2004;2(1):87-8.
14. Aytemir K, Deniz A, Yavuz B et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2007;101(6):1277-82.
15. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(1):13-20.
16. Da Silva SP, Hulce VD, Backs RW. Effects of obstructive sleep apnea on autonomic cardiac control during sleep. *Sleep Breath*. 2009; 13: 147-156.
17. Gammoudi N, Ben Cheikh R, Saafi MA et al. Cardiac autonomic control in the obstructive sleep apnea. *Libyan J Med*. 2015;10:26989.
18. Chang JS, Lee SD, Ju G, et al. Enhanced cardiorespiratory coupling in patients with obstructive sleep apnea following continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med*. 2013;14(11):1132-8.
19. Correia FJ, Martins LEB, Barreto DM et al. Repercussion of medium and long treatment period with continuous positive airways pressure therapy in heart rate variability of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*. 2019;12(2):110-115.
20. Chiu TF, Huang CH, Chen JH et al. Depressed sympathovagal balance predicts mortality in patients with subarachnoid haemorrhage. *Am J Emergency Med* 2012; 30(5):651-656.
21. Sen J, McGill D. Fractal Analysis of Heart Rate Variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos Interdiscip J Nonlinear Sci*. 2018; 28(7):072101.
22. Sankari A, Ravelo LA, Maresh S, et al. Longitudinal effect of nocturnal R-R intervals changes on cardiovascular outcome in a communitybased cohort. *BMJ Open*. 2019;9:e030559.
23. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-362.

ASOCIACIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO.



Universidad de Valladolid

Autora: Alicia Tirados Fernández.
Tutor: Prof. Félix Del Campo Matía.
Cotutor: Dr. Daniel Álvarez González.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

INTRODUCCIÓN

- El Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) es un trastorno muy prevalente que se encuentra fuertemente asociado a una elevada morbilidad y a eventos cardiovasculares adversos.
- La fisiopatología del SAHS es compleja, multifactorial y no bien conocida, sin embargo, la presencia de sus característicos eventos obstructivos conlleva a fenómenos de braditaquicardia.
- Se desconoce si las variaciones de la frecuencia cardíaca (HRV) están relacionadas con estas enfermedades y con la mortalidad de los pacientes. Su asociación supondría la existencia de una herramienta no invasiva que permitiría el estudio del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y la predicción de la mortalidad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Se ha propuesto que un **desbalance autonómico** durante el sueño podría asociarse a la aparición de los eventos cardiovasculares y, por lo tanto, a una mayor mortalidad.
- El estudio de la modulación autonómica cardíaca a través de la señal de HRV podría proporcionar nuevos índices relacionados con la mortalidad. Debido a la complejidad de la frecuencia cardíaca, los métodos no lineales, que pueden describir dinámicas ocultas y condiciones no estacionarias del sistema cardiovascular, son más adecuados para caracterizar la dinámica de la señal de HRV.
- El **objetivo** es evaluar las implicaciones sobre la mortalidad por cualquier causa de los cambios en la señal de HRV nocturna cuantificados mediante índices no lineales en pacientes con trastornos respiratorios del sueño a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se trata de un **estudio ambispectivo descriptivo** con 238 pacientes a los que se realizó un estudio polisomnográfico nocturno por sospecha clínica de Síndrome de Apnea del Sueño en el Servicio de Neumología durante el periodo de 2007-2009 y a los que se les ha seguido durante once años. La variable principal del estudio es la **mortalidad por cualquier causa**.
- Se excluyeron: sujetos menores de 18 años, tratamiento con CPAP por diagnóstico previo de SAHS, presencia de algún trastorno del sueño previamente diagnosticado, pacientes con >50% de apneas centrales o con presencia de respiración periódica (Cheyne-Stokes).
- Se emplea el **análisis espectral y no lineal de la señal HRV derivada del ECG nocturno** correspondiente a la polisomnografía y se analiza la **probabilidad de supervivencia** mediante las curvas de Kaplan-Meier, utilizando la regresión de Cox para determinar la asociación entre los distintos parámetros derivados del análisis de HRV y la mortalidad.

RESULTADOS

Tabla 1. Características socio-demográficas y antropométricas de la población bajo estudio.

Características	Todos	No Exitos	Exitos	p-valor*
Nº pacientes (n, %)	238	209 (87.8%)	29 (12.2%)	-
Edad (años)	51.0 [42.0, 60.0]	50.0 [41.0, 58.0]	62 [56.8, 73.8]	<0.05
Nº varones (n, %)	184 (77.3%)	160 (76.6%)	24 (82.8%)	0.455
IMC (kg/m ²)	29.0 [26.6, 32.5]	28.8 [26.4, 32.3]	29.7 [27.5, 33.1]	0.165
PCu (cm)	42.0 [39.8, 45.0]	42.0 [39.0, 44.3]	43.0 [41.0, 47.0]	0.119
PCI (cm)	105.0 [98.0, 114.0]	105.0 [98.0, 113.5]	110.0 [100.5, 121.0]	0.142

Tabla 2 – Parte I. Índices de modulación cardíaca derivados de la señal HRV en la población de estudio: **índices temporales**.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitos (N = 209)	Exitos (N = 29)	p-valor*
AvRR	0.889 [0.808, 0.992]	0.905 [0.815, 0.994]	0.853 [0.751, 0.965]	0.181
SDNN	0.116 [0.086, 0.155]	0.113 [0.086, 0.156]	0.122 [0.094, 0.157]	0.469
SDavNN	0.063 [0.047, 0.089]	0.064 [0.047, 0.089]	0.059 [0.044, 0.091]	0.614
avSDNN	0.082 [0.058, 0.111]	0.082 [0.057, 0.111]	0.089 [0.062, 0.104]	0.460
SDSD	0.073 [0.047, 0.120]	0.069 [0.046, 0.108]	0.089 [0.068, 0.145]	<0.05 (0.024)
RMSSD	11.932 [7.974, 18.081]	11.539 [7.899, 17.309]	16.787 [11.258, 25.20]	<0.05 (0.015)

Tabla 2 – Parte II. Índices de modulación cardíaca: **índices clásicos en bandas de frecuencia HRV**.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitos (N = 209)	Exitos (N = 29)	p-valor*
VLF	0.187 [0.090, 0.296]	0.186 [0.094, 0.297]	0.189 [0.088, 0.298]	0.875
LF	0.836 [0.427, 1.731]	0.837 [0.425, 1.731]	0.767 [0.464, 1.610]	0.983
HF	0.521 [0.243, 1.262]	0.507 [0.217, 1.227]	0.716 [0.387, 1.785]	0.116
PT	1.672 [0.878, 3.252]	1.668 [0.818, 3.187]	1.886 [1.032, 3.578]	0.526
VLFn	0.104 [0.061, 0.141]	0.108 [0.064, 0.143]	0.084 [0.051, 0.107]	<0.05 (0.041)
LFn	0.571 [0.483, 0.689]	0.585 [0.492, 0.705]	0.498 [0.452, 0.533]	<0.05 (0.002)
HF _n	0.429 [0.312, 0.517]	0.415 [0.295, 0.508]	0.502 [0.467, 0.548]	<0.05 (0.002)
LF/HF	1.330 [0.933, 2.210]	1.411 [0.967, 2.391]	0.993 [0.826, 1.143]	<0.05 (0.002)

Tabla 2 – Parte III. Índices de modulación cardíaca: **índices no lineales**.

Índice	Todos (N = 238)	No Exitos (N = 209)	Exitos (N = 29)	p-valor*
CTM	0.970 [0.897, 0.990]	0.971 [0.897, 0.991]	0.946 [0.895, 0.979]	<0.05 (0.046)
LZC	0.348 [0.290, 0.389]	0.350 [0.294, 0.389]	0.343 [0.280, 0.376]	0.371
SampEn	0.768 [0.654, 0.887]	0.776 [0.682, 0.896]	0.644 [0.389, 0.856]	<0.05 (0.003)

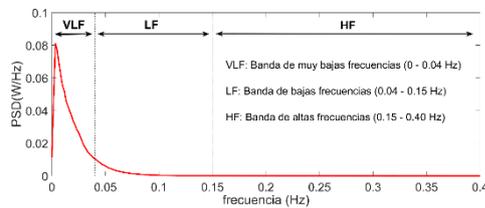


Figura 1. Función de densidad espectral de potencia (PSD) de un registro nocturno de HRV, donde se identifican las bandas de interés típicas: VLF, LF y HF.

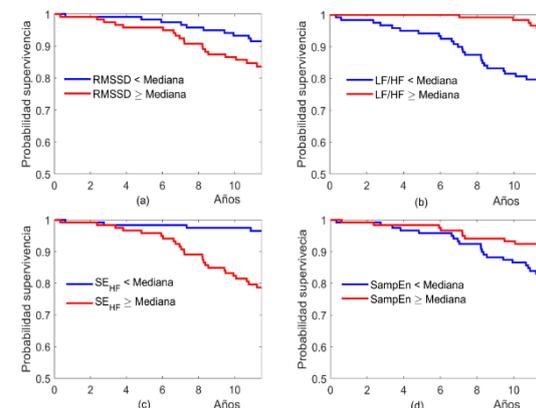


Figura 2. Probabilidad de supervivencia (gráficos Kaplan-Meier) en función de la estratificación según la mediana de los índices de modulación cardíaca más significativos en cada grupo de parámetros (período de estudio 11.5 años): (a) RMSSD (índices temporales); (b) LF/HF ratio (índices clásicos en bandas de frecuencia HRV); (c) SE_{HF} (nuevos parámetros espectrales); (d) SampEn (parámetros no lineales).

CONCLUSIONES

- En pacientes con trastornos respiratorios del sueño una **reducción del balance simpático vagal** se asocia con una **mayor mortalidad** a largo plazo, independientemente del índice apnea-hipopnea.
- Los cambios producidos en el **dominio de la frecuencia** tienen una mayor asociación con la mortalidad que con los del resto de los dominios, incluidos los correspondientes al análisis no lineal.
- La determinación del LF/HF podría ser útil como **marcador de pronóstico** en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:7-9.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger A, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213:220-222.
- Xie J, Yu W, Wan Z, Han F, Wang Q, Chen R. Correlation analysis between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and heart rate variability. *Iran J Public Health*. 2017;46(11):1502-11.
- Sankari A, Ravelo LA, Maresh S, et al. Longitudinal effect of nocturnal R-R intervals changes on cardiovascular outcome in a communitybased cohort. *BMJ Open*. 2019;9:e030559.