

# Detección de la apnea obstructiva del sueño mediante el análisis de la variabilidad de frecuencia cardíaca de muy corto plazo utilizando señales electrocardiográficas.

Obstructive sleep apnea detection by ultra-short-term heart rate variability analysis from electrocardiographic signals

Diana Carolina Figueroa Peláez  
Diana.figueroa00@usc.edu.co

Erick Javier Argüello Prada  
erick.arguello00@usc.edu.co

Universidad Santiago de Cali, Facultad de Ingeniería, Programa de Bioingeniería

## **Resumen**

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio prevalente en la actualidad, el cual puede traer alteraciones a corto, mediano y largo plazo en la salud de quienes lo padecen. Esto debido al cese o interrupción del intercambio gaseoso producido durante los episodios de apnea, por lo cual es muy importante su identificación y diagnóstico. Sin embargo, solo una pequeña parte de esta población es diagnosticada y tratada, pues los costos e incomodidades que conlleva la prueba estándar utilizada por médicos y centros especializados del sueño, son elevados. Con base en esto, el presente estudio propone un método para detección de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) mediante el análisis a muy corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (ultra short-term HRV) de señales ECG. Para ello, se utilizó la base de datos de libre distribución The Apnea-ECG Database, elaborada por PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2000, y se calcularon series de intervalos RR de un minuto utilizando algoritmos que hacen posible la extracción de parámetros, tanto en el dominio del tiempo, como en el de la frecuencia, y parámetros no lineales (diagramas de Poincaré), que podrían sugerir la presencia de un episodio de apnea. De acuerdo a los resultados obtenidos, los parámetros que muestran mayor confiabilidad en términos de sensibilidad y especificidad son la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), la desviación estándar de las diferencias sucesivas entre intervalos NN adyacentes (SDSD), la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos NN adyacentes (RMSSD), y el índice cardíaco vagal (CVI), siendo el de mayor sensibilidad (Se) y valor predictivo negativo (VPP) la CVI con  $Se = 99,73\%$  y  $VPN = 99,36\%$ , y el de mayor especificidad (Sp) y valor predictivo positivo (VPP) fue SDNN con valores de  $Sp = 82,90\%$  y  $VPP = 67,86\%$ , sugiriendo que dichos parámetros podrían ser utilizados para el futuro desarrollo de sistemas o dispositivos que puedan detectar en corto tiempo episodios de SAOS.

## *Palabras Clave:*

Apnea obstructiva del sueño, variabilidad cardíaca, desviación estándar de los intervalos NN, índice cardíaco, tamaño del efecto, sensibilidad, especificidad, significancia.

## **Abstract**

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a currently prevalent respiratory disorder, which can cause short, medium and long-term alterations in the health of those who suffer from it. This is due to the cessation or interruption of gas exchange produced during each episode, so is very important its identification and diagnosis. However, only a small part of this population is diagnosed and treated, since the costs and inconveniences associated with the standard test used by physicians and specialized sleep centers are high. Based on the aforementioned issues, the present study proposes a method for detecting obstructive sleep apnea (OSAS) by analyzing very short-term heart rate variability (ultra-short-term HRV) of ECG signals. For this purpose, we used the free distribution database The Apnea-ECG Database, provided by PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2000, from which we calculated 1-min series of RR intervals by using algorithms that make it possible to extract parameters, both in the time and frequency domains, and non-linear parameters (Poincaré plots), which could suggest the presence of an episode of apnea. According to the results obtained, the parameters showing greater reliability in terms of sensitivity and specificity are the standard deviation of the NN intervals (SDNN), the standard deviation of the successive differences between adjacent NN intervals (SDSD), the square root of the mean of the squares of the successive differences between adjacent NN intervals (RMSSD), and the cardiac vagal index (CVI), being the one with the highest

sensitivity (Se) and negative predictive value (VPN) the CVI with Se= 99.73% and VPN= 99.36%, and the one with the highest specificity (Sp) and positive predictive value (VPP) was SDNN with values of Sp= 82.90% and VPP= 67.86%, suggesting that these parameters might be used for the future development of system or devise that can detect OSAS episodes in a short time.

*Keywords:*

Obstructive sleep apnea, heart rate variability, standard deviation of NN intervals, cardiac index, effect size, sensitivity, specificity, significance.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es uno de los trastornos respiratorios más comunes en el ser humano, y se caracteriza por ausencia completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo respiratorio al dormir (Garvey y Mechanick, 2016), aún con la presencia de esfuerzos inspiratorios. Una ventilación inadecuada puede causar una deficiencia en el intercambio alveolar, trayendo como consecuencia un descenso de la saturación de oxígeno, que de prolongarse podría conducir a un incremento de la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). El SAOS ha sido asociado con patologías más complejas como obesidad, fibrilación auricular, bradiarritmias e hipertensión arterial. Por ejemplo, los resultados obtenidos de un estudio realizado por la Cohorte Europea de Apnea del Sueño (ESADA) donde se incluyeron 11.900 participantes, sugieren que la hipoxemia intermitente puede ser un factor clave que contribuye a la hipertensión coexistente y que los índices de severidad, en particular el índice de desaturación de oxígeno, fueron predictores independientes de hipertensión (Tkacova et al., 2014). El SAOS también afecta social y laboralmente a quienes lo padecen, pues la somnolencia excesiva durante el día dificulta la vigilia, viéndose reflejado en la disminución de la productividad, accidentes laborales o de tránsito, pérdida del empleo y deterioro de la calidad de vida por los cambios de humor y de las funciones (Durán, 2005).

La polisomnografía es la prueba estándar utilizada para diagnosticar los trastornos del sueño como el SAOS (Palma, 2015), pues además de detectar este trastorno, permite cuantificar su gravedad mediante el registro simultáneo de variables respiratorias y neurofisiopatológicas de la duración y calidad del sueño, incluyendo los diferentes eventos respiratorios, registro del electrooculograma (EOG), la cual observa los movimientos del ojo y así determina la continuidad del sueño ligero, el electroencefalograma (EEG) que ofrece un marcador de la actividad cerebral por medio de los campos eléctricos emitidos por la actividad sináptica neuronal cortical; la electromiografía de superficie (EMG) que evalúa la continuidad de los músculos del mentón; el ecocardiograma de frecuencia cardíaca; el flujo aéreo, el esfuerzo respiratorio y la saturación de  $\text{CO}_2$  (Quintero & Sandoval, 2020). Esta prueba se realiza durante una noche completa en un centro especializado bajo monitorización continua, lo cual puede resultar incómodo para el paciente debido al gran número de sensores y cables a los que debe estar conectado. Adicionalmente, el hecho de dormir fuera del hogar, podría traer como consecuencia un resultado sesgado, un diagnóstico errado o el requerimiento de más de una noche para llevar a cabo el estudio, lo que a su vez elevaría el costo.

Una alternativa que está siendo estudiada y utilizada para el diagnóstico del SAOS es la variabilidad de la frecuencia cardíaca

(VFC), que es la variación del período entre latidos cardíacos consecutivos influenciados por el tiempo y totalmente dependientes de la regulación extrínseca de la frecuencia cardíaca (FC), midiendo el equilibrio entre las acciones de los mediadores simpáticos (epinefrina y norepinefrina) y parasimpáticos (acetilcolina) liberados por las fibras nerviosas (Mirescu et al., 2017). Autores como (Salem et al, 2014) calculan el intervalo RR de señales ECG de una derivación capturadas mediante un teléfono inteligente y mediante pruebas estadísticas clasifica los datos. Asimismo, Surrel y colaboradores (Surrel et al, 2016) utilizaron esta metodología para obtener el RR y diagnosticar SAOS por la potencia relativa en una banda definida que maximiza la precisión en comparación con la potencia total de la señal. Sin embargo, estos métodos requieren procesos extensos con ventanas de tiempo de varias horas, resultando poco adecuados para diagnósticos oportunos y aplicaciones en tiempo real. A su vez, se ha demostrado que la gran mayoría de los índices derivados de la VFC obtenida a partir de intervalos menores a 5 minutos son coherentes con los calculados a partir de intervalos de 5 minutos (Baek, et al., 2014). Con base a lo anterior, el presente trabajo tiene por objetivo general el desarrollo de un método para detección de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) mediante el análisis de la variabilidad de frecuencia cardíaca de muy corto plazo (HRV) utilizando señales electrocardiográficas, haciendo uso de estadísticos con parámetros en dominio del tiempo, de la frecuencia y no lineales (tales como diagramas de Poincaré) para evaluar su utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de SAOS. Esto con el fin de contribuir con un diagnóstico oportuno de la enfermedad, disminuyendo la incomodidad en el paciente y los costos asociados, lo que también podría incrementar el número de pacientes beneficiados.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Apnea Obstructiva del sueño SAOS

Durante la apnea, la respiración se detiene por completo o toma menos del 10% de una respiración normal durante un período de 10 segundos o más y, como resultado, habrá al menos una caída del 4% del oxígeno en la sangre (Mindell & Owens, 2015) (Norman et al., 2007). En los casos de obstrucción significativa que perdura en el tiempo, se presenta una activación del sistema nervioso simpático secundaria a los cambios de hipoxemia e hipercapnia (Reducción de oxígeno  $< 60$  mmHg y aumento de la concentración de  $\text{CO}_2 \geq 50$  mmHg en la sangre) derivados de la apnea prolongada, produciendo fluctuaciones hemodinámicas adaptativas durante y post apnea (Vanegas et al., 2019).

Los episodios repetitivos de hipoxia que se presentan en el SAOS desencadenan una respuesta química que promueve la actividad simpática, llevando a taquicardia y elevación de la presión arterial, especialmente al final del episodio apneico. Esta respuesta a su vez, aumenta la demanda de oxígeno miocárdico mientras que la suplencia está en un nivel mínimo debido a la hipoxia. Lo anterior resulta en isquemia miocárdica y atrial durante el sueño, facilitando la aparición de fibrilación auricular FA (Verhulst et al., 2006). Otro cambio agudo que se presenta durante el episodio apneico es el desbalance simpático-vagal, en los pacientes con SAOS es frecuente la presentación de bradicardia severa

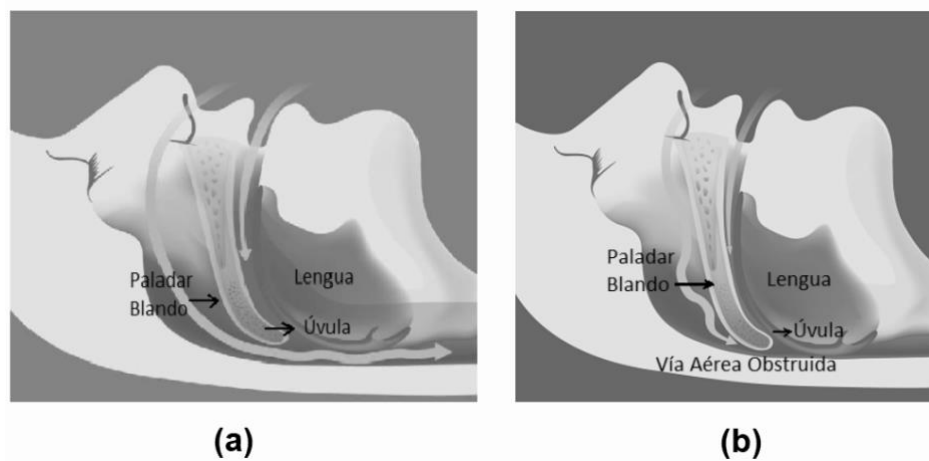
y alteraciones en la conducción atrio ventricular en los micro despertares y aumento de la presión arterial en el periodo post apneico, lo que sugiere una activación simultánea del sistema simpático y parasimpático. Las apneas nocturnas recurrentes se acompañan de activación simpática inducida por quimiorreceptores, con disminución del tono parasimpático manifestado como alteración en la estimulación vagal que conlleva a una reducción en la sensibilidad de los barorreceptores y alteración en los componentes parasimpáticos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Bernal et al., 2019). El SAOS ocasiona somnolencia diurna excesiva, lo que a su vez interfiere social y laboralmente deteriorando la calidad de vida de quienes lo padecen (Durán, 2005), y de manera secundaria a los episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño puede ocasionar trastornos cognitivos y algunos trastornos cardiorrespiratorios.

### 2.1.1 Tipos de apnea

El Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) del Grupo Español de Sueño del 2005 y actualizado en 2011 (GES, 2005), define los principales eventos respiratorios como:

- Apnea Obstruktiva: Es la ausencia o reducción mayor al 90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales (ver ilustración 1).

Ilustración 1 (a) Vía aérea durante respiración normal (b). Vía aérea obstruida durante episodio de apnea



(Fuente: Elaboración propia)

- Apnea central: Ausencia o reducción mayor al 90% de la señal respiratoria por más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
- Apnea mixta: Es un evento respiratorio que comienza habitualmente con un componente central y termina en un componente obstructivo
- La hipopnea es una reducción discernible de la señal de flujo superior a 30% e inferior a 90% de más de 10 segundos

de duración y que se acompaña de una desaturación igual o superior a 3%, un micro despertar detectado en el EEG o ambos (Cascante, 2007)

## 2.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca puede definirse como la variación en el tiempo entre los intervalos entre picos R sucesivos en un electrocardiograma, que transcurre en milésimas de segundos y permite estimar la regulación autonómica de la actividad cardíaca (Velozaa et al., 2019). La detección de los puntos R y la serie RR para cada latido "n", que muestra las diferencias temporales entre latidos consecutivos se pueden ver en la ilustración 2 (Smith et al., 2020).

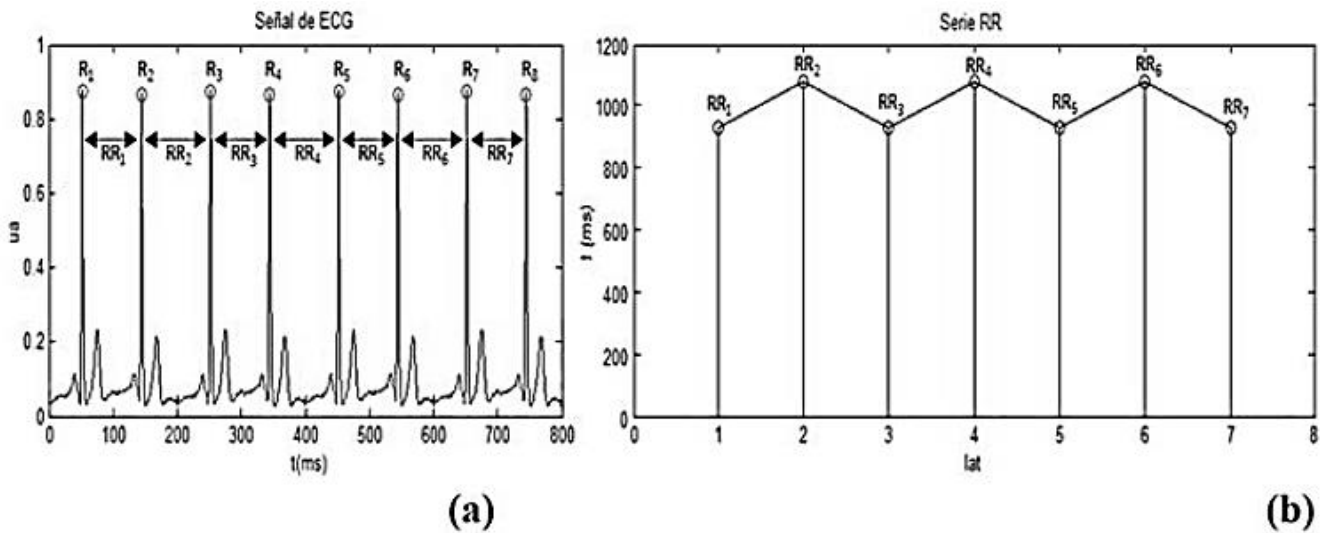


Ilustración 2 Obtención de la serie RR: (a) detección de puntos R, (b) serie RR resultante (Smith et al., 2020).

El análisis de la VFC se puede realizar mediante métodos en el dominio de la frecuencia que usa métodos espectrales que implican el uso de algoritmos matemáticos, realizando un análisis de densidad espectral que proporciona información sobre la distribución de la potencia de una función de la frecuencia separando las modificaciones cíclicas de la VFC en tres componentes, el de alta frecuencia (HF), Componente de baja frecuencia (LF) y muy baja frecuencia (VLF) (Mirescu et al., 2017). O mediante métodos en el dominio del tiempo, siendo este de preferencia, pues, aunque proporcionan menos detalles que en el dominio de la frecuencia, son más fáciles de calcular, dado que utiliza parámetros estadísticos como SDNN (la desviación estándar de los intervalos R – R normales) ecuación 1

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N-1}} \quad (1)$$

Donde N es el número de intervalos RR normales registrados

SDSD (desviación estándar de los intervalos R – R normales promedio calculados en períodos de tiempo cortos para todo el período de registro) ecuación 2

$$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^L (RR_{5min} - \overline{RR}_{5min})^2}{L-1}} \quad (2)$$

Donde L es el número de intervalos de 5 minuto (García 1998)

RMSSD (raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias entre los intervalos R – R normales adyacentes) ecuación 3

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (RR(n+1) - RR(n))^2}{N-2}} \quad (3)$$

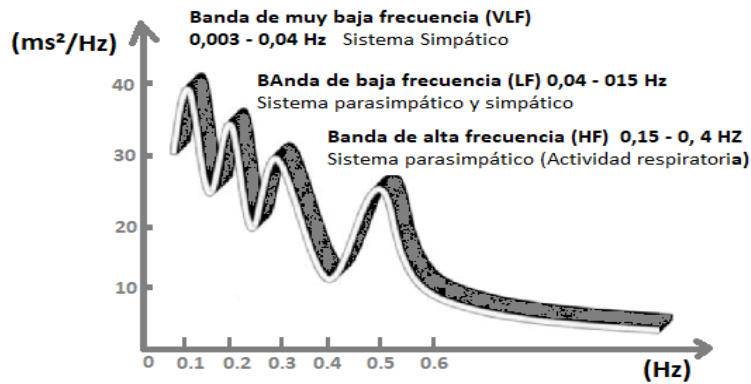
pNN50 (número de pares de intervalos R – R normales adyacentes que difieren en más de 50 ms), pNN50 (% de pNN50 dividido por el número total de intervalos R – R normales  $\times 100$ ) ecuación 4

$$pNN50 = \frac{\sum_{n=1}^N V(n)}{N} \quad (4)$$

Donde N es el número total de intervalos RR registrados y V(n) es un vector que contiene los intervalos RR mayores o iguales a 50 ms (Ramirez & Lam, 2009). Todas estas mediciones estadísticas de dominio del tiempo se realizan teniendo en cuenta solo intervalos normales – normal NN, es decir tomando solo los R-R de ritmo sinusal (Billman, 2011).

Las medidas de dominio de frecuencia se obtienen del espectro de potencia de la serie de intervalos RR (NN), en personas sanas la VFC puede presentar un comportamiento oscilatorio espontáneo influenciado por, la presión arterial, los mecanismos termorreguladores y la actividad respiratoria, cuyas fases están relacionadas con la FC, que aumenta durante la inspiración y disminuye durante la exhalación. La oscilación de alta frecuencia (HF) entre 0,15 y 0,4 Hz, es mediada por la actividad parasimpática del nódulo sinoauricular, y la oscilación de baja frecuencia (LF) entre 0,04 y 0,15 Hz está relacionada con la presión sanguínea y es considerada de origen simpático. Las fluctuaciones cíclicas de alta frecuencia (HF) son moduladas por la ventilación, mediada por cambios en el flujo de salida vagal. Las fluctuaciones lentas ocurren debido a barorreflejos o debido a termorregulación. La potencia de alta frecuencia refleja la modulación ventilatoria de los intervalos RR (arritmia sinusal respiratoria) por los impulsos eferentes del nervio vago, cuando se cambia la frecuencia de ventilación, la frecuencia HF se altera y la amplitud del pico refleja el grado en el que los intervalos RR se ven afectados por la ventilación (Kleiger et al., 2005). En la ilustración 3 se puede observar la estimación de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca presente en distintas frecuencias.

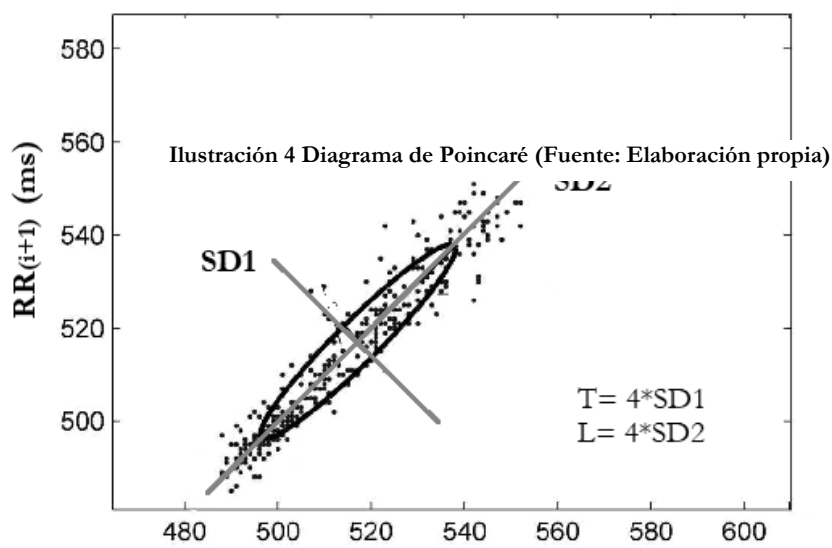
Ilustración 3 Esbozo del espectro de frecuencia para VFC



(Fuente: Elaboración propia)

El diagrama de Poincaré, es un método de análisis no lineal que muestra un diagrama de dispersión, en forma de cometa representando cada intervalo R-R( $i+1$ ) en función de  $RR_i$ , es decir el intervalo siguiente respecto al actual, para hallar el índice vagal cardíaco (CVI) y el índice simpático cardíaco (CSI). El diagrama representa una mayor variabilidad en un área grande de la distribución de puntos, y viceversa. Los descriptores estándar del gráfico de Poincaré son SD1, que representa la variabilidad R-R rápida, y SD2, que describe la variabilidad a largo plazo. Algunos estudios como (Mirescu et al., 2017) mostraron que SD1 refleja principalmente actividad parasimpática, mientras que SD2 refleja tanto Contribuciones simpáticas y parasimpáticas a la frecuencia cardíaca. El elipsoide (ver Ilustración 4) calcula T con la longitud transversal al eje Z que es vertical a la línea  $I_k = I_{k+1}$  que refleja la variación latido a latido y el del eje longitudinal L que es paralela a la línea  $I_k = I_{k+1}$  refleja ampliación de la fluctuación (Toichi et al., 1997).

Ilustración 4 Diagrama de Poincaré



(Fuente: Elaboración propia) (ms)

Para hallar CSI se divide L en T ( $CSI = L/T$ ), y para CVI se saca el logaritmo base 10 de L por T ( $CVI = \log_{10}(L*T)$ ). Con este método se cuantifica la probabilidad de que las secuencias de patrones en un conjunto de datos que inicialmente están estrechamente relacionados, permanecen cercanas en la siguiente comparación, dentro de una tolerancia (Mirescu et al, 2017).

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Base de datos

Dada la crisis sanitaria que se enfrenta a nivel mundial ocasionada por el Covid-19, se utilizó la base de datos de libre distribución The Apnea-ECG Database, elaborada por PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2000 (Penzel et al., 2000), para evaluar el algoritmo propuesto y contrastar los resultados obtenidos con pruebas estándar y anotaciones realizadas por expertos, proporcionadas en la misma base de datos de libre distribución.

Para la realización de este estudio se utilizaron 8 registros electrocardiográficos cuya duración oscila alrededor de los 166 minutos cada uno. El grupo de participantes estaba conformado por personas de ambos sexos con edades entre 27 y 63 años, divididos en tres grupos, uno de pacientes diagnosticados con apnea pertenecientes a los registros a01, a02, a03 y a04, un segundo grupo de pacientes en el límite de ser diagnosticados que son los del registro b01, y un tercer grupo de pacientes sanos pertenecientes a los registros c01, c02 y c03.

#### 3.2. Procesamiento de la señal

Teniendo seleccionados los registros con los cuales realizó el estudio, se estableció una frecuencia de muestreo de 125 Hz y se segmentó cada señal de ECG en 166 segmentos de 1 minuto (60 segundos) para cada registro, algunos quedaron con menos periodos después de la inspección manual minuto a minuto donde se eliminaron registros que presentaban exceso de ruido y trazados muy irregulares que hacen poco fiables dichos datos. El registro a02 y c01, fueron los registros con menos segmentos seleccionados por la calidad de la señal. Al final fueron 1106 segmentos seleccionados para el estudio.

#### 3.3. Obtención del intervalo RR

Para la construcción acertada del intervalo RR se aplicó el algoritmo de Pan & Tompkins (Pan & Tompkins, 1985) en el entorno de programación MATLAB 2017, para detectar los picos R y extraer la serie RR por cada minuto de señal. Esta función implementa un filtro pasabanda (pasa baja y pasa alta en serie) para reducir el ruido que puede presentarse por interferencias durante la adquisición de la señal, posteriormente aplica un derivador para enfatizar las pendientes de la onda R, y con algunas modificaciones al algoritmo original, hacer la estimación de la ventana QRS y depurar los picos RR falsos, principalmente en los registros a02, b01 y c01, también se realizó una inspección visual y se establecieron umbrales adaptativos al algoritmo original para eliminar o disminuir la cantidad de picos falsos detectados por él.

### 3.4. Extracción de parámetros asociados a la VFC

Para extraer los parámetros en función del tiempo y la frecuencia se utilizaron algoritmos conocidos con algunas modificaciones que calculan a partir del periodograma de Lomb\_Scargle, la potencia de la densidad espectral de potencia para las bandas de baja y alta frecuencia (LF: 0,04-0,15 Hz y HF: 0,15-0,4 Hz, respectivamente). También se elaboró una función que permitió calcular algunos de los índices más importantes que posee la HRV, tales como el promedio de los intervalos adyacentes NN (Prom\_NN) la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), la desviación estándar de las diferencias sucesivas entre intervalos NN adyacentes (SDSD), la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre intervalos NN adyacentes (RMSSD), y el porcentaje de intervalos NN adyacentes que difieren en más de 50 ms (pNN50). Para elaborar los diagramas de Poincaré se calcularon las coordenadas del centroide de la elipse y los índices SD1 y SD2 para obtener los valores de L y de T, sabiendo que  $T = 4 \cdot SD1$  y  $L = 4 \cdot SD2$ , y finalmente calcular el índice cardíaco simpático  $CSI = L/T$  y el índice cardíaco vagal  $CVI = \text{abs}(\log_{10}(L \cdot T))$  con los que se grafica el diagrama de Poincaré.

### 3.5. Tratamiento estadístico de datos

Para el análisis estadístico los datos obtenidos. se separaron, por cada parámetro, los valores con apnea y sin apnea, contrastando con las anotaciones realizadas por expertos, extraídas de la misma base de datos de donde se tomaron los registros. Luego se evaluó a qué tipo de distribución se adherían (normal o no normal) utilizando la función ADTEST de MATLAB, que contiene la prueba de Anderson-Darling para normalidad, observando que tanto los registros sin apnea, como los registros con apnea no siguieron una distribución normal, por lo cual se aplicó el método no paramétrico de Wilcoxon (Quispe et al., 2019) para muestras independientes con la prueba de U mann-whitney en el entorno de desarrollo RStudio, que devuelve el valor p de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon de dos lados, contrastando la hipótesis nula de que los datos en x y y, que en este caso  $x =$  parámetro con apnea y  $y =$  parámetro sin apnea, eran muestras de distribuciones continuas con medianas iguales, contra la alternativa de que no lo eran. Para este estudio, se tomó que si resultado es un p-valor  $< 0.05$ , sería posible entonces rechazar la hipótesis nula y decir que las medianas de ambos conjuntos poseen diferencias estadísticamente significativas. Con esta prueba también se calculó el tamaño del efecto indicando la magnitud de la diferencia entre los grupos, mediante el coeficiente de variación  $r$  (Tomczak & Tomczak, 2014), y se clasificó teniendo en cuenta la escala de Cohen para  $r$  que va de 0 a 1, donde hasta  $r = 0,1$  es clasificado como pequeño,  $r = 0,3$  mediano y mayor a 0,5 como grande (Cohen, 1988).

Con las medianas de los datos con apnea y no apnea se calculó el umbral para cada parámetro como muestra la ecuación 5, y se comparó con los valores respectivos de manera que si el umbral es mayor al valor obtenido con el modelo propuesto se clasifica como apnea y si es menor como no apnea

$$\text{Umbral} = \frac{\text{Mediana}(\text{apnea}) + \text{Mediana}(\text{No apnea})}{2} \quad (5)$$

Con estos datos se construyeron las matrices de confusión con los verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN), como se ve en la tabla 1

**Tabla 1 MATRIZ DE CONFUSIÓN**

Datos Observados			
Datos Esperados		Positivo	Negativo
	APNEA	VP	FP
NO APNEA	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	TOTAL

Se calcularon los parámetros estadísticos de Sensibilidad (Se) ecuación 6, Especificidad (Sp) ecuación 7, Valor predictivo positivo (VPP) ecuación 8 y valor predictivo negativo (VPN) ecuación 9 (Correa et al., 2009)

$$Se = \frac{VP}{VP+FN} \quad (6)$$

$$Sp = \frac{VN}{VN+FP} \quad (7)$$

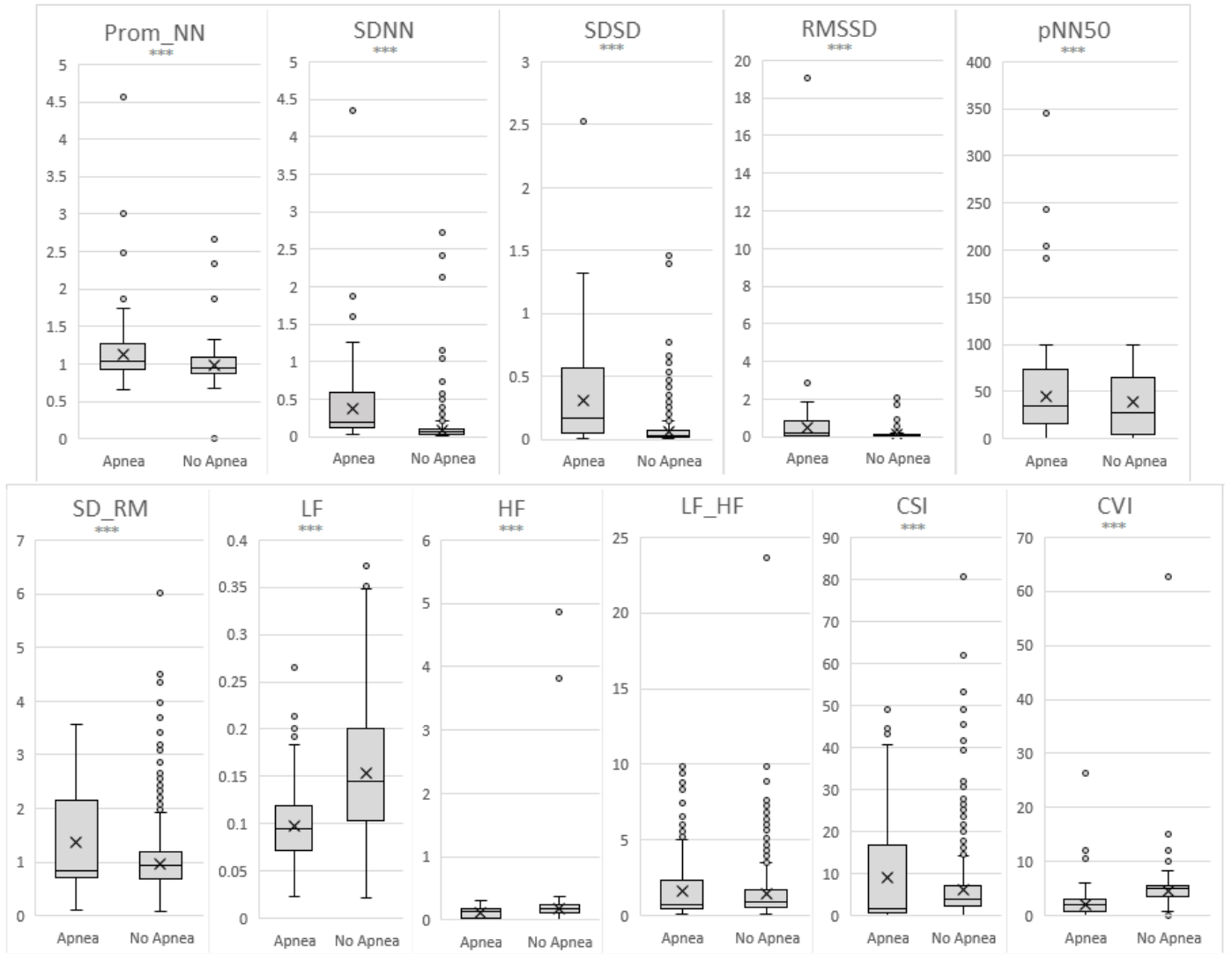
$$VPP = \frac{VP}{VP+FP} \quad (8)$$

$$VPN = \frac{VN}{FN+VN} \quad (9)$$

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según los resultados mostrados en los diagramas de caja de la ilustración 5, se puede observar que existen diferencias significativas en los parámetros prom\_NN, SDNN, SDSD, RMSSD, pNN50, RMSSD, LF, HF, CSI CVI. Sin embargo, esto solo muestra la existencia del efecto objeto de investigación, que debe ser complementado con el tamaño del efecto que permite estimar el alcance del estudio realizado y posibles aplicaciones futuras.

Ilustración 5 Diagramas de caja de cada parámetro



\*\*\* Presenta diferencias significativas

De manera descriptiva los parámetros en dominio del tiempo SDNN, SDDSD y RMSSD muestran una volatilidad grande durante la apnea, consecuente con la hipótesis propuesta que durante el episodio la variabilidad es alta, en cambio los periodos sin apnea están marcadamente agrupados. El CVI que refleja el equilibrio simpático –vagal, muestra en el diagrama de caja valores altos durante los periodos de no apnea, que coinciden con el hecho de que durante el sueño generalmente hay predominio del tono vagal y disminución de la frecuencia cardíaca, que con los microdespertares ocasionados por los episodios de apnea, se pierde y se presentan descargas simpáticas con incremento de la frecuencia cardíaca.

La significancia estadística esta denotada por el valor de  $p$  y la importancia práctica está representada por el tamaño del efecto que es independiente del tamaño de la muestra, y determina la significancia de la relación entre las variables con apnea y sin apnea de cada parámetro, pues esta permite medir la extensión de la relación en las dos variables. Mostrando

la importancia práctica del resultado de la investigación, pues muestra la magnitud de la diferencia entre los grupos, un tamaño de efecto grande significa que un hallazgo de investigación tiene importancia, mientras que un tamaño de efecto pequeño podría indicar una limitación en futuras aplicaciones (Sullivan & Feinn, 2012). Los resultados estadísticos para evaluar el desempeño del método propuesto, comparado con las anotaciones disponibles en la base de datos, se pueden observar en la tabla 2, incluyendo los de la prueba de Mann Whitney que muestran un efecto grande en los parámetros SDNN y CVI un efecto mediano en SDDSD, RMSSD y LF.

**Tabla 2 Significancia estadística y practica**

	prom_NN	SDNN	SDDSD	RMSSD	pNN50	SD_RM	LF	HF	LF_HF	CSI	CVI
<b>No Apnea n=741</b>	0,974 (0,216)	0,092 (0,077)	0,066 (0,054)	0,089 (0,080)	39,701 (60,245)	0,979 (0,496)	0,154 (0,098)	0,184 (0,123)	1,427 (1,196)	6,413 (4,848)	4,658 (2,057)
<b>Apnea n=365</b>	1,128 (0,342)	0,367 (0,466)	0,312 (0,519)	0,485 (0,761)	44,625 (56,688)	1,377 (1,440)	0,098 (0,047)	0,154 (0,152)	1,625 (1,846)	9,123 (16,078)	2,073 (2,302)
<b>p valor</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,623	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tamaño del efecto (r)</b>	0,289	0,591	0,464	0,496	0,081	0,111	0,418	0,273	0,015	0,13	0,62

Los valores se reportan de la siguiente manera: mediana (rango intercuartil - RIQ), los valores de p presentados en la tabla denotan la significancia estadística de las diferencias entre apnea y no apnea; los valores de p que indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) están en negrita.

En la tabla 3 se presentan los resultados de los parámetros derivados de la variabilidad de muy corto plazo:

**Tabla 3 Resultados de la evaluación de los parámetros derivados de la variabilidad de muy corto plazo**

	prom_NN	SDNN	SDDSD	RMSSD	pNN50	SD_RM	LF	HF	LF_HF	CSI	CVI
<b>Se</b>	59,73%	72,88%	60,00%	58,36%	53,97%	45,21%	24,11%	42,19%	44,66%	42,47%	<b>99,73%</b>
<b>Sp</b>	55,85%	<b>82,90%</b>	82,09%	77,61%	52,19%	42,92%	35,11%	41,3%	43,33%	30,3%	21,46%
<b>VPP</b>	40,45%	<b>67,86%</b>	62,39%	56,35%	36,08%	28,45%	15,63%	26,28%	28,35%	23,45%	38,93%
<b>VPN</b>	73,42%	86,06%	80,56%	79,01%	69,4%	60,94%	48,13%	59,03%	60,93%	51,16%	<b>99,36%</b>

Tradicionalmente el cálculo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se realiza a partir de registros de ECG entre 5 minutos y 24 horas. En varias investigaciones se utilizaron registros electrocardiográficos menores a cinco minutos que concluyen que las series de intervalos RR eran tan fiables como aquellas que se estimaban a partir de segmentos más largos (Baek et al., 2014). En estos estudios, la comparación de índices de VFC, como la raíz cuadrada media de la desviación estándar (RMSSD) o la desviación estándar del intervalo RR (SDNN), mostró fuertes correlaciones entre períodos aleatorios menores de 1 minuto (10 y 30s) e intervalos estándar de más de 5 min, con tamaños de efecto grandes para ambos parámetros ( $r = 0,853$  para *RMSSD* y  $r = 0,758$  para *SDNN*) Estudios anteriores (Munoz et al., 2015; Nussinovitch et al., 2011) evaluaron la VFC en 70 pacientes sanos observando buena correlación entre los resultados obtenidos durante

5 minutos y periodos ultracortos de 10 y 60s, principalmente con el parámetro RMSSD y Prom\_NN con un índice de confianza del 95%. (Schroeder et al., 2004) también reportó una buena conexión entre los resultados obtenidos de este parámetro entre 2 y 6 minutos con  $r = 0,7$  y aunque la correlación con las medidas de 10 segundos fue menor ( $r = 0,5$ ), estas mejoraron cuando se utilizaban 3 o 2 registros de este tipo.

En el presente trabajo con períodos de muy corta duración (1 minuto) específicamente, el RMSSD que refleja la actividad parasimpática, además de mostrar diferencias significativas, posee una alta sensibilidad y especificidad. En el caso de SDNN que refleja la variabilidad global, mostró un tamaño del efecto grande (0,591) y diferencias significativas entre los resultados con apnea y sin apnea con alta sensibilidad (72,88%) y especificidad (82,90%), así como un VPP de 67,86% y VPN del 86,06% es decir, un alta la probabilidad de clasificar correctamente individuos con apnea y sin apnea. Estos dos parámetros también mostraron diferencias significativas en (Hietakoste et al., 2020) que examinó cambios en el intervalo RR y la VFC en el dominio del tiempo a ultracorto plazo (15 s) durante y después de las apneas, extraídas de señales electrocardiográficas registradas como parte de la polisomnografía clínica, de 758 pacientes (396 hombres) con sospecha de SAOS. Observando que la VFC a ultracorto plazo aumentaba a medida que aumentaba la duración del evento respiratorio mostrando diferencias significativas con  $p < 0,001$  en RMSSD para episodios entre 10 – 20s y para SDNN en episodios  $> 30s$ .

El CVI mostró una sensibilidad de 99,73% y probabilidad muy alta (VPN=99,36%) de que un sujeto con resultado negativo este realmente sano. Los datos obtenidos también son consistentes con los encontrados en investigaciones de autores como (Correa et al., 2009), en donde se muestra una sensibilidad y especificidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca del 78% para detección de episodios de apnea mediante análisis espectral de la señal ECG, o (Del Campo et al., 2010) que en su estudio Variabilidad de la señal de frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría nocturna en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño, concluyó que los pacientes con SAHS presentaron una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca que los pacientes sin SAHS (0,449 vs. 0,666,  $p < 0,001$ ) usando las medidas de tendencia central MTC, aplicadas a métodos no lineales como los diagramas de Poincaré de donde se estima el CVI, obteniendo una sensibilidad de 69,3%, una especificidad de 77,6%.

Para el presente estudio se utilizaron señales extraídas del banco de datos PhysioNet, principalmente debido a la situación sanitaria actual. Por otro lado, no solo se reportó la significancia estadística sino también la significancia práctica mediante los tamaños del efecto. Varios autores (Zhu, 2016; Sullivan & Feinn, 2012) han reportado que, si bien es importante determinar si existen, o no, diferencias significativas, también lo es reportar los tamaños del efecto, ya que son estos parámetros los que determinan si las diferencias entre condiciones fisiológicas (no apnea) y patológicas (apnea) son considerables o despreciables dentro de un contexto práctico (clínico). De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, algunos parámetros muestran un tamaño de efecto moderado, lo cual, a diferencia del p-valor, es independiente del tamaño de la muestra. Específicamente, los valores de Se, Sp, VPP, VPN alcanzados por los parámetros SDNN y CVI se

muestran como los más recomendables para continuar el desarrollo del método, mejorando aspectos como la detección de los picos falsos y adaptarlo a las necesidades y la tecnología a la cual sean aplicables, y pueda probarse con un número mayor de registros. Otro factor que podría limitar la aplicabilidad del presente estudio, es el hecho que los resultados reportados en el presente estudio se obtuvieron con algoritmos particulares, razón por la cual los mismos podrían verse alterados si se usan softwares o programas diferentes para procesar parámetros de VFC, por lo que en futuras mejoras se debe pensar en la posibilidad de ser utilizados en varios entornos de desarrollo.

## 5. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir que los parámetros SDNN, SDDSD, RMSSD y CVI extraídos de señales electrocardiográficas cuya duración no exceda al minuto, podrían ser utilizados para el futuro desarrollo de dispositivos o sistemas, con implementación de gran adaptabilidad que permitan la detección a corto tiempo de la apnea obstructiva del sueño. Esto con el fin de ser implementados en el sistema de salud o en el hogar, que requieran menos recursos, sea más accesible y permita el diagnóstico de esta patología a un mayor número de pacientes. Teniendo en cuenta los parámetros con mejores resultados en el presente estudio, la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) y el índice cardíaco vagal CVI son los que de manera global muestra mayores probabilidades para ser utilizado de manera más certera en el diagnóstico de SAOS. Por otro lado, al tratarse de segmentos tan cortos, se ha de considerar el adecuado procesamiento de las señales electrocardiográficas a fin de evitar o, al menos, reducir los errores ocasionados por fallas en la detección de picos.

## REFERENCIAS

- Baek, H., Cho, C., Cho J., et al. (2014). Reliability of Ultra-Short-Term Analysis as a Surrogate of Standard 5-Min Analysis of Heart Rate Variability. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, 21(5), 404–414. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0104>
- Bernal, L. M. I., Cadavid, D. I. V., & Garrido, P. A. F. (2019). Epidemiología de la apnea del sueño en la enfermedad cardiovascular. *Grupo de Trabajo de Apnea Del Sueño Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular - Fundarritmia - Fundación Cardiovascular, Sociedad C.*
- Billman, G. (2011). Heart rate variability – a historical perspective. *Frontiers in Physiology*, 2(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>
- Cascante, J. A. (2007). Sleep apnea-hypopnea syndrome. Concept, diagnosis and medical treatment. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(1:53-74).
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis of the behavioral sciences* (second edi).
- Correa, L. S., Laciari, E., Mut, V., Torres, A., & Jané, R. (2009). Sleep apnea detection based on spectral analysis of three ECG - Derived respiratory signals. *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009, September 2009*, 4723–4726. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334196>

- Del Campo, M., Sanchez, R., & Zamarrón, C; Gonzalez, D. M. (2010). *Del Campo, M., Sanchez, R., & Zamarrón, C; Gonzalez, D. M. (2010). Variabilidad de la señal de frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría nocturna en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño. 46(3), 116–121. [https://doi.org/10.1016/j.a.46\(3\), 116–121](https://doi.org/10.1016/j.a.46(3),116-121). <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2009.11.004>*
- Durán, J. (2005). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) - Grupo Esapañol del sueño - Resumen. *Archivos de Bronconeumología*, 41(S4), 7–9.
- García, M. (1998). Estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas estadísticas, espectrales y no lineales. In *Estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas estadísticas, espectrales y no lineales*.
- GES Grupo Español del Sueño -. (2005). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño grupo Español del sueño ( GES ). *Grupo Español Del Sueño*.
- Hietakoste, S., Korkalainen, H., Kainulainen, S., Sillanmäki, S., Nikkonen, S., Myllymaa, S., Duce, B., Töyräs, J., & Leppänen, T. (2020). Longer apneas and hypopneas are associated with greater ultra-short-term HRV in obstructive sleep apnea. *Scientific Reports*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77780-x>
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), 88–101. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x>
- Mindell, J., & Owens, J. (2015). *A Clinical Guide to Pediatric Sleep : Diagnosis and Management of Sleep Problems ( 3rd Revised edition )* (3rd ed.).
- Mirescu, S., Ciocoiu, A., Leontin, D., & Tarba, C. (2017). Heart rate variability : a practical review for the beginner. *Researchgate, July*. <https://doi.org/10.24193/subbb.2017.1.06>
- Norman, R. G., Rapoport, D. M., & Ayappa, I. (2007). Detection of flow limitation in obstructive sleep apnea with an artificial neural network. *Physiological Measurement*, 28(9), 1089–1100. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/010>
- Palma, J. A. (2015). Protocolo diagnóstico de los trastornos del sueño. *Department of Neurology. New York University School of Medicine*, 11(73), 4409–4413.
- Pan, J., & Tompkins, W. (1985). A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 32(3), 230–236. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cec0b5>
- Quintero, M., & Sandoval, W. (2020). *Estudio bibliométrico de la relación de la enfermedad periodontal y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño* (Vol. 1, Issue August) [Universidad Santo Tomás, Bucaramanga División]. <https://doi.org/10.1063/1.4908106>
- Quispe, A., Calla, M., & Yangali, S. (2019). *Estadística no paramétrica aplicada a la investigación científica con software SPSS , MINITAB Y EXCEL Enfoque práctico* (E. Editores (ed.)).
- Ramírez, J., & Lam, E. (2009). *Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca integrando la señal de la frecuencia respiratoria*. Universidad Autónoma de Occidente.
- Salem, O., Liu, Y., Mehaoua, A. (2014). Pervasive detection of sleep apnea using medical wireless sensor networks. *2014 IEEE 16th International Conference on E-Health Networking, Applications and Services (Healthcom)*, doi: 10.1109, 435–440.
- Schroeder, E., Whitsel, E., Evans, G., Prineas, R., Chambless, L., & Heiss, G. (2004). Repeatability of heart rate variability measures. *Journal of Electrocardiology*, 37(3), 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.04.004>
- Smith, R., Alea, R. C., & Vázquez, C. (2020). Diseño de un sistema inalámbrico de monitorización electrocardiográfica para dispositivos Android. *RIELAC Revista de Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, 41, 63–79. <https://doi.org/1815-5928>
- Sullivan, G., & Feinn, R. (2012). Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4(3), 279–282. <https://doi.org/10.4300/jgme-d-12-00156.1>
- Surrel, G. Rincón, F. Atienza, D. Murali, S. (2016). Low-Power Wearable System for Real-Time Screening of Obstructive Sleep Apnea. *IEEE Computer Society Annual Symposium on VLSI*, doi: 10.1109 / ISVLSI.2016.51., 230–235. <https://doi.org/10.1109/ISVLSI.2016.51>
- Toichi, M., Sugiura, T., Murai, T., & Sengoku, A. (1997). A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 62(1–

2), 79–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(96\)00112-9](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(96)00112-9)

Tomczak, M., & Tomczak, E. (2014). The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size Language and cognition: L2 influence on conceptualization of motion and event construal. View project. *TRENDS in Sport Sciences*, 1(21), 19–25.

Vanegas, D., Franco, P., Ibatá, L., & Marin, J. (2019). Fibrilación Auricular y Apnea de Sueño. *Grupo de Trabajo de Apnea Del Sueño - Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Fundarritmia - Fundación Cardiovascular*.

Velozaa, L., Jiménez, C., Quiñones, D., Polanía, F., & Pachón, L. (2019). Variabilidad de la frecuencia cardiaca como factor predictor de las enfermedades cardiovasculares. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(4).

Verhulst, S. L., Schrauwen, N., De Backer, W. A., & Desager, K. N. (2006). First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Archives of Disease in Childhood*, 91(3), 233–237. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.085365>