



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA DE PULSO MEDIANTE  
ANÁLISIS NO LINEAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
APNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

Presentada por Ana Sánchez Fernández para optar al  
Grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González





**Universidad de Valladolid**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA DE PULSO MEDIANTE  
ANÁLISIS NO LINEAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
APNEA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

---

AUTOR: Ana Sánchez Fernández  
DIRECTOR: Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González

**TRIBUNAL**

PRESIDENTE: DR. D.  
SECRETARIO: DR. D.  
VOCAL: DR. D.  
SUPLENTE: DR. D.  
DR. D.

FECHA DE LECTURA:  
CALIFICACIÓN:



*A mi familia por su apoyo incondicional.*

*A Alejandra, Eugenia y Pablo por conseguir que sonría todos los días.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y afectuoso agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Prof. Dr. D. Félix del Campo Matías y al Dr. Daniel Álvarez González, directores de esta tesis, porque sin su colaboración y ayuda ésta no habría sido posible.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario del Río Hortega, por la influencia que han ejercido en mi formación tanto médica como humana.

A Miguel por su permanente ánimo, disposición y motivación.

A todas aquellas personas que sin esperar nada a cambio compartieron inquietudes y conocimientos.

A mis padres por estar ahí siempre.

A Alejandra y Eugenia, mis niñas, por ser la causa fundamental de mi FELICIDAD.

A Pablo, por ser el COMPAÑERO incondicional que me apoya y ayuda en todo lo que hago.





## RESUMEN

**Antecedentes.** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente y comúnmente progresiva como consecuencia de una respuesta inflamatoria anormal del tejido pulmonar y de la vía aérea a partículas nocivas o gases. La EPOC es una de las enfermedades pulmonares más comunes, con una prevalencia estimada del 9%, convirtiéndose en un importante problema de salud a nivel mundial. Los pacientes con EPOC muestran una importante disfunción en la modulación autonómica cardíaca debido a una hipoxemia sostenida, lo que ha sido relacionado significativamente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Un número elevado de pacientes con EPOC presentan comorbilidades asociadas, dando lugar a un peor estado de salud y disminución de la calidad de vida. En este sentido, los trastornos respiratorios del sueño y fundamentalmente el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) son frecuentes en los pacientes con EPOC. Diferentes estudios han demostrado que presentar simultáneamente EPOC y SAHS, el denominado síndrome overlap, se asocia a una mayor morbi-mortalidad, principalmente en el contexto de la afectación cardiovascular. Los pacientes con ambas patologías presentan un desbalance significativo en la modulación autonómica cardíaca comparado con aquellos sujetos con EPOC o SAHS de forma aislada.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) ha demostrado ser útil para evaluar los cambios en la función autonómica cardíaca bajo diferentes condiciones clínicas. El análisis tradicional de los registros de HRV ha mostrado que los pacientes con síndrome

overlap se caracterizan por una menor variabilidad en reposo, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca. Sin embargo, todavía hay escasas evidencias científicas sobre la magnitud de los cambios en la dinámica cardiovascular provocados por la combinación de ambos trastornos respiratorios, principalmente durante el sueño, cuando se producen los eventos apneicos. Dada la naturaleza de la señal de HRV, los métodos no lineales podrían aportar nueva información sobre los cambios en la función autonómica cardíaca de estos pacientes.

**Hipótesis y objetivos.** La presente Tesis Doctoral se plantea bajo una doble hipótesis. En primer lugar, se espera que los pacientes con EPOC y SAHS simultáneamente presenten cambios más significativos en la dinámica de la modulación autonómica cardíaca que los pacientes que padecen estas enfermedades de forma individual. En segundo lugar, se considera que el análisis no lineal podría complementar a las técnicas de análisis convencional en la caracterización de los cambios de larga duración producidos en la dinámica cardiovascular nocturna en pacientes con EPOC debidos a la presencia de SAHS moderado-a-severo. De acuerdo con ello, el estudio desarrollado tiene como objetivo evaluar la utilidad de la entropía muestral (SampEn) en la detección de los cambios en el registro nocturno de variabilidad de frecuencia de pulso (PRV) en tres grupos de pacientes: (1) pacientes con EPOC sin presencia de SAHS moderada o severa; (2) pacientes con SAHS moderado-a-severo sin antecedentes previos de EPOC en su historia clínica; y (3) pacientes con EPOC y que asocian un SAHS moderado-a-severo (síndrome overlap).

**Material y métodos.** Para alcanzar el objetivo propuesto en la Tesis Doctoral, se estudiaron un total de 297 pacientes: 22 solo con EPOC, 213 solo con SAHS moderado-a-severo y 62 diagnosticados tanto de EPOC como de SAHS moderado-a-severo simultáneamente. Todos los pacientes mostraron sospecha clínica moderada-alta de padecer un trastorno del sueño. La polisomnografía hospitalaria se empleó como método de referencia para confirmar/descartar la presencia de un SAHS de acuerdo al índice de apnea-hipopnea (IAH). Un IAH  $\geq 15$  eventos/h se consideró como SAHS moderado-a-severo. La

dinámica cardiovascular se analizó a través del registro nocturno de PRV obtenido mediante pulsioximetría no supervisada realizada en el domicilio del paciente.

Se realizó un análisis convencional de la señal de PRV en los dominios del tiempo y de la frecuencia para caracterizar la activación simpática y parasimpática del sistema nervioso, mientras que la SampEn se empleó para evaluar los cambios de larga duración en la PRV. En relación a la caracterización en el dominio del tiempo, se calculó la media del intervalo pulso-a-pulso (AVNN), la desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso (SDNN) y el valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos consecutivos (RMSSD). En el dominio de la frecuencia, se calculó la potencia en las bandas espectrales clásicas: potencia a muy bajas frecuencias (VLF), potencia a bajas frecuencias (LF), potencia a altas frecuencias (HF) y la relación entre la potencia a bajas y altas frecuencias (LF/HF). Además, también se calculó la potencia espectral en la banda de frecuencias 0.014 – 0.033 Hz, relacionada con la recurrencia de los eventos apneicos. En el contexto del análisis no lineal, se calculó la entropía muestral para cuantificar la irregularidad de los registros nocturnos de PRV.

El test no paramétrico de Kruskal-Wallis se empleó para buscar diferencias significativas entre los grupos bajo estudio. Se aplicó el procedimiento de las diferencias menos significativas de Fisher para corregir el umbral de significación estadística en los casos de múltiples comparaciones. Los  $p$ -valores  $<0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. La relación lineal entre las variables de estudio se analizó mediante la correlación no paramétrica de Spearman.

**Resultados.** Los pacientes con SAHS (grupos SAHS y EPOC+SAHS) mostraron un IAH significativamente mayor, así como mayor número de desaturaciones superiores al 3% por hora de sueño (ODI3) que los pacientes con solo EPOC. Los pacientes en el grupo EPOC+SAHS mostraron valores del tiempo con una saturación inferior al 90% (CT90) significativamente mayores que los pacientes con EPOC y SAHS de forma aislada, así como una menor saturación nocturna media y mínima. En relación a la función pulmonar, no se

encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EPOC con y sin SAHS en términos de la mejora del volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ), mejora de la capacidad vital forzada (FVC) y en el ratio  $FEV_1/FVC$  tras la espirometría post-broncodilatadora.

Se encontraron correlaciones significativas pero débiles entre el IAH de la PSG y las variables HF, LF y LF/HF. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre SampEn y las variables derivadas de la PSG. En relación a la función pulmonar, solo el ratio  $FEV_1/FVC$  mostró una correlación significativa aunque débil entre las variables SAHSF y AVNN, mientras que la entropía no mostró una asociación significativa con las variables derivadas de la espirometría. De forma global, SampEn se correlacionó significativamente con SDNN ( $\rho = -0.219$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ), RMSSD ( $\rho = 0.304$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ), VLF ( $\rho = -0.276$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ) y SAHSF ( $\rho = 0.135$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ). Además, SampEn se mostró fuertemente correlacionada con RMSSD ( $\rho = 0.630$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ), VLF ( $\rho = -0.594$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ) y LF/HF ( $\rho = 0.574$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ) en pacientes con EPOC sin SAHS moderado-a-severo.

Los resultados obtenidos con la metodología propuesta revelaron que los registros nocturnos de PRV de pacientes en el grupo EPOC+SAHS (síndrome overlap) fueron significativamente más irregulares (mayor SampEn) que aquellos pertenecientes a pacientes con solo EPOC (0.267 [0.210–0.407] vs. 0.212 [0.151–0.267];  $p$ -valor  $<0.05$ ) debido a los recurrentes eventos de apnea durante la noche. De forma similar, los pacientes con EPOC+SAHS también mostraron una irregularidad en los registros nocturnos de PRV significativamente mayor que la de los sujetos con SAHS de forma aislada (0.267 [0.210–0.407] vs. 0.241 [0.189–0.325];  $p$ -valor = 0.05), lo que sugiere que el efecto acumulativo de ambas patologías incrementa el grado de desorganización de la frecuencia de pulso durante el sueño. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de los grupos EPOC y EPOC+SAHS empleando las bandas tradicionales de frecuencia.

**Conclusión.** El análisis no lineal mediante entropía muestral ha aportado un mayor conocimiento sobre las diferencias en los registros nocturnos de PRV entre los pacientes de EPOC sin y con SAHS (síndrome overlap). Las medidas espectrales en las bandas de frecuencia tradicionales LF y HF no permiten capturar estos cambios en la dinámica nocturna del PRV asociados a los eventos de apnea durante el sueño en pacientes con EPOC. Por el contrario, los pacientes con EPOC y SAHS simultáneamente muestran un incremento significativo de SampEn (mayor irregularidad) que los pacientes con solo EPOC o SAHS de forma aislada. Estos hallazgos sugieren que existe un efecto acumulativo de la EPOC y el SAHS hacia una mayor disfunción cardiovascular durante el sueño. De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, podemos concluir que SampEn es capaz de cuantificar apropiadamente los cambios en la dinámica nocturna de la señal de PRV en pacientes con síndrome overlap, lo que podría resultar útil a la hora de evaluar una potencial afectación cardiovascular en los pacientes con EPOC y presencia de SAHS concomitante.

*Palabras clave:* enfermedad pulmonar obstructiva crónica; síndrome de apnea-hipopnea del sueño; síndrome overlap; variabilidad de la frecuencia de pulso; análisis no lineal; entropía muestral.



# ABSTRACT

**Background.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a persistent and commonly progressive airflow limitation consequent to an abnormal inflammatory response of the airway and lung tissue due to noxious particles and gases. COPD is among the most common lung diseases, with an estimated prevalence of 9%, becoming a major health problem worldwide. COPD patients show major dysfunction in cardiac autonomic modulation due to sustained hypoxemia, which has been significantly related to higher risk of cardiovascular disease.

A substantial number of patients suffering from COPD have major comorbidities, which is linked with diminished health status and quality of life. In this regard, sleep disorders are commonly present in COPD patients. Particularly, sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is a frequent comorbidity in COPD. It has been found that patients suffering from both COPD and SAHS simultaneously, the so-called overlap syndrome, have notably higher morbidity and mortality, mostly in the context of cardiovascular disease. Patients showing both conditions have significant imbalances in cardiac autonomic modulation compared to those with COPD or SAHS alone.

Heart rate variability (HRV) has been found to be useful to assess changes in autonomic functioning in different clinical conditions. Traditional analysis of HRV recordings has shown that patients with overlap syndrome are characterized by a reduced resting HRV, which has been related to increased risk of cardiac disease. However, there is

still little scientific evidence on the magnitude of changes in cardiovascular dynamics elicited by the combined effect of both respiratory diseases, primarily during sleep, when apneic events occur. Due to the chaotic behavior of the HRV signal, nonlinear methods are able to gain insight into the influence of COPD and SAHS in the autonomic cardiac modulation.

**Hypothesis and objectives.** In this PhD Thesis, the hypothesis is two-fold. Firstly, it is hypothesized that patients with COPD and SAHS simultaneously show higher changes in the autonomic cardiac modulation than patients suffering from either COPD or SAHS alone. Secondly, it is hypothesized that nonlinear analysis is able to provide complementary information to conventional analyses on the characterization of the long-term changes in overnight cardiovascular dynamics of COPD patients due to the presence of concomitant moderate-to-severe SAHS. Accordingly, this study is aimed at assessing the usefulness of sample entropy (SampEn) to distinguish changes in nocturnal pulse rate variability (PRV) recordings among three patient groups while sleeping: (1) COPD patients without moderate or severe sleep apnea; (2) moderate-to-severe SAHS patients without prior history of COPD; and (3) patients showing both COPD and moderate-to-severe SAHS, i.e., overlap syndrome.

**Material and Methods.** In order to achieve this goal, a population composed of 297 patients were studied: 22 with COPD alone, 213 showing moderate-to-severe SAHS, and 62 with COPD and moderate-to-severe SAHS simultaneously (COPD+ SAHS). All subjects showed moderate-to-high clinical suspicion of suffering from sleep disorders. In-hospital polysomnography (PSG) was carried out to confirm/discard SAHS using the standard apnea-hypopnea index (AHI). An AHI  $\geq 15$  events/h was considered moderate-to-severe SAHS. Cardiovascular dynamics were analyzed using overnight pulse rate (PR) recordings from unattended pulse oximetry carried out at patients' home.

Conventional time- and frequency- domain analyses were performed to characterize sympathetic and parasympathetic activation of the nervous system, while SampEn was



applied to assess long-term changes in PRV. Regarding time-domain features, average of pulse-to-pulse interval (AVNN), standard deviation of pulse-to-pulse interval (SDNN), and root mean square of successive differences of pulse-to-pulse intervals (RMSSD) were computed. In the frequency domain, the signal power in the conventional HRV-related spectral bands was computed: very low frequency power (VLF), low frequency power (LF), high frequency power (HF), and the low frequency to high frequency ratio (LF/HF) were derived from the power spectral density (PSD) function. In addition, the spectral power in the SAHS-related frequency band between 0.014 and 0.033 Hz (SAHSF) was also computed. In the framework of nonlinear analysis, SampEn was computed to quantify irregularity of overnight PRV recordings.

The non-parametric Kruskal-Wallis test was used to search for statistical differences among the groups under study. The Fisher's least significant difference procedure was applied to correct for multiple comparisons. All  $p$ -values  $<0.05$  were considered statistically significant. Linear association between the variables under study was assessed by means of the non-parametric Spearman correlation test.

**Results.** Patients with SAHS (SAHS alone or overlap) showed significantly higher AHI and number of desaturations equal or greater than 3% from baseline per hour of sleep (ODI3) than COPD patients. The COPD+SAHS group showed significantly higher cumulative time with a saturation under 90% (CT90) as well as significantly lower average and minimum saturation than the groups with COPD or SAHS alone. Regarding the pulmonary function, no significant differences between COPD patients with and without SAHS were found in terms of forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) improvement, forced vital capacity (FVC) improvement, and the ratio FEV<sub>1</sub>/FVC after post-bronchodilator spirometry.

Significant but weak correlation was found between the AIH from PSG and HF, LF, and LF/HF. On the other hand, no statistically significant correlation was found between SampEn and PSG variables. Regarding pulmonary function, only FEV<sub>1</sub>/FVC was

significantly but weakly correlated with SAHSF and AVNN, while entropy showed no association with common variables from spirometry. Overall, SampEn was significantly correlated with SDNN ( $\rho = -0.219$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ), RMSSD ( $\rho = 0.304$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ), VLF ( $\rho = -0.276$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ) and SAHSF ( $\rho = 0.135$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ). Additionally, SampEn was particularly strongly correlated with RMSSD ( $\rho = 0.630$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ), VLF ( $\rho = -0.594$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ), and LF/HF ( $\rho = 0.574$ ;  $p$ -value  $<0.05$ ) in COPD patients without moderate-to-severe SAHS.

The results obtained with the proposed methodology revealed that overnight PRV recordings from COPD+ SAHS patients were significantly more irregular (higher SampEn) than those from patients with COPD alone (0.267 [0.210–0.407] vs. 0.212 [0.151–0.267];  $p$ -value  $<0.05$ ) due to recurrent apneic events during the night. Similarly, COPD + SAHS patients also showed significantly higher irregularity in PRV during the night than subjects with SAHS alone (0.267 [0.210–0.407] vs. 0.241 [0.189–0.325];  $p$ -value = 0.05), which suggests that the cumulative effect of both diseases increases disorganization of pulse rate while sleeping. On the other hand, no statistical significant differences were found between COPD and COPD + SAHS patients when traditional frequency bands were analyzed.

**Conclusion.** Nonlinear analysis by means of SampEn has been found to provide further insight into the differences in nocturnal PRV recordings between COPD patients without and with SAHS (overlap syndrome). Conventional spectral measures in the traditional frequency bands LF and HF were unable to capture changes in overnight PRV dynamics linked with apneic events in COPD patients while sleeping. On the contrary, it has been found that patients with both COPD and SAHS showed significantly increased SampEn (higher irregularity) than patients showing COPD or SAHS alone. Therefore, our findings suggest that there is a cumulative effect of COPD and SAHS towards increased cardiovascular dysfunction during sleep. According with the results of the PhD Thesis, we conclude that SampEn is able to properly quantify changes in overnight PRV dynamics of

patients with overlap syndrome, which could be useful to assess a potential cardiovascular impairment in COPD patients due to the presence of concomitant SAHS.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease; sleep apnea-hypopnea syndrome; overlap syndrome; pulse rate variability; nonlinear analysis; sample entropy.



# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Variabilidad frecuencia cardiaca .....	1
1.1.1.	Concepto .....	1
1.2.	Bases fisiológicas de la frecuencia cardiaca.....	3
1.2.1.	Sistema nervioso autónomo .....	3
1.2.2.	Determinación de la actividad simpática-parasimpática.....	7
1.3.	Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	8
1.3.1.	Métodos de registro.....	11
1.3.2.	Métodos de análisis.....	17
1.3.3.	Utilidad clínica y significado .....	29
1.4.	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño .....	32
1.4.1.	Variabilidad de la frecuencia cardiaca en el diagnóstico del SAHS.....	37
1.4.2.	Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con SAHS .....	40
1.4.3.	Variabilidad de la frecuencia cardíaca y el tratamiento del SAHS.....	42
1.5.	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	43
1.6.	SAHS y EPOC. El síndrome overlap. ....	47
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>53</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
3.1.	Objetivo principal .....	55
3.2.	Objetivos secundarios .....	55

<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
4.1.	Población bajo estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	57
4.2.	Metodología.....	59
4.2.1.	Procedimientos y variables de estudio.....	59
4.2.2.	Análisis automático de la señal de frecuencia de pulso.....	62
4.3.	Análisis estadístico .....	69
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
5.1.	Población bajo estudio.....	71
5.2.	Estudios de sueño y función pulmonar.....	76
5.3.	Análisis automático de la señal PRV.....	81
5.4.	Correlaciones entre las variables bajo estudio.....	86
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>91</b>
6.1.	Características de la población bajo estudio.....	93
6.2.	Estudios de sueño y función pulmonar.....	94
6.3.	Análisis del registro nocturno de PRV en el domicilio .....	96
6.3.1.	Dominio del tiempo .....	98
6.3.2.	Análisis espectral .....	99
6.3.3.	Análisis no lineal.....	103
6.3.4.	Correlación entre HRV/PRV y la gravedad de la EPOC.....	108
6.4.	Limitaciones .....	110
6.5.	Líneas futuras.....	112
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>115</b>
	<b>ANEXO I – Artículo Entropy 2019.....</b>	<b>117</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>119</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema de la interacción entre el SNC y el corazón para la regulación autonómica cardíaca. ....	4
<b>Figura 2.</b> Relación entre el ECG original y la señal HRV. Se muestra un segmento de ECG en el que se identifican sus formas de onda y segmentos típicos.....	13
<b>Figura 3.</b> Ilustración del origen de los registros de ECG (actividad eléctrica del corazón) y de la señal de fotopleletismografía (detección fotométrica del pulso en el dedo).....	16
<b>Figura 4.</b> Algunas de las principales patologías que afectan a la dinámica del ECG.....	30
<b>Figura 5.</b> Pre-procesado automático de 2 registros nocturnos de la señal de PRV. Registros correspondientes a: (a) paciente con EPOC y (b) paciente con síndrome overlap antes del pre-procesado y (c) paciente con EPOC y (d) paciente con síndrome overlap después del preprocesado.....	63
<b>Figura 6.</b> Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento de pacientes. Se muestra el origen de los pacientes incluidos en el estudio, los estudios de sueño, los motivos de descarte/abandono y el procedimiento diagnóstico para la creación de los 3 grupos de pacientes. ....	72
<b>Figura 7.</b> Espectro de potencia promedio para todos los pacientes de cada grupo. (a) Bandas espectrales clásicas y (b) detalle de la banda de frecuencia de interés para el SAHS.....	83

**Figura 8.** Cambios en el valor medio de entropía para los grupos bajo estudio al variar los parámetros de entrada del algoritmo de SampEn. Todos los  $p$ -valores se han obtenido tras corregir por múltiples comparaciones. .... 85

**Figura 9.** Diagramas de cajas mostrando la distribución de los datos de (a) relación LF/HF, (b) potencia espectral en la banda de interés del SAHS y (c) SampEn, para los grupos bajo estudio. .... 85



# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Variables demográficas de los pacientes participantes en función de los grupos bajo estudio.....	73
<b>Tabla 2.</b> Enfermedades asociadas y tratamientos que pueden influir en la variabilidad de la señal PRV para los grupos de pacientes bajo estudio.....	75
<b>Tabla 3.</b> Síntomas y escala de somnolencia de Epworth para cada grupo de pacientes....	75
<b>Tabla 4.</b> Características polisomnográficas en función del grupo de estudio y análisis de las diferencias entre grupos (multiclase y 2-a-2) para cada variable. ....	77
<b>Tabla 5.</b> Índices de pulsioximetría para los grupos de pacientes bajo estudio proporcionados por el pulsioxímetro portátil Nonin Wrist Ox2 3150. ....	79
<b>Tabla 6.</b> Resumen de la etapa de preprocesado automático de los registros de frecuencia de pulso en el domicilio. ....	80
<b>Tabla 7.</b> Variables espirométricas en pacientes con EPOC: grupos EPOC y EPOC+SAHS (overlap).....	80
<b>Tabla 8.</b> Estadísticos clásicos en los dominios del tiempo y de la frecuencia y características no lineales de la señal PRV para los grupos de pacientes bajo estudio.....	82
<b>Tabla 9.</b> Correlación entre las características temporales, espectrales y no lineales del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la función pulmonar.....	86

<b>Tabla 10.</b> Correlación entre las características temporales, espectrales y no lineales del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la PSG. ....	87
<b>Tabla 11.</b> Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la función pulmonar para cada grupo de pacientes con EPOC bajo estudio. ....	89
<b>Tabla 12.</b> Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la PSG para cada grupo de pacientes bajo estudio. ....	89
<b>Tabla 13.</b> Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables automáticas derivadas del análisis temporal y espectral convencional para cada grupo de pacientes bajo estudio. ....	90
<b>Tabla 14 (parte 1).</b> Resumen de las características de los principales estudios centrados en el análisis no lineal de la señal HRV en el contexto de la EPOC. ....	106
<b>Tabla 14 (parte 2).</b> Resumen de las características de los principales estudios centrados en el análisis no lineal de la señal HRV en el contexto de la EPOC. ....	107

## **ABREVIATURAS (en orden de aparición)**

- HRV: *heart rate variability*.
- SNA: sistema nervioso autónomo.
- SNC: sistema nervioso central.
- SNP: sistema nervioso periférico.
- SNS: sistema nervioso simpático.
- SPS: sistema nervioso parasimpático.
- MSNA: actividad nerviosa simpática muscular.
- HF: *high frequency* (alta frecuencia).
- LF: *low frequency* (baja frecuencia).
- FC: frecuencia cardíaca.
- ECG: electrocardiograma.
- Nodo AV: nodo auriculo-ventricular.
- O<sub>2</sub>: oxígeno.

- Hb: hemoglobina.
- SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno de la hemoglobina.
- VFP: variabilidad de la frecuencia de pulso.
- PPG: fotopleletismografía.
- TRS: trastornos respiratorios del sueño.
- SDNN: *standard deviation of pulse-to-pulse interval* (desviación estándar de la duración de los intervalos NN).
- RMSSD: *root mean square of successive differences of pulse-to-pulse intervals* (raíz del promedio al cuadrado de las desviaciones estándar de las diferencias entre ciclos sucesivos).
- SDANN: desviación estándar del promedio de la duración de los intervalos NN en ciclos de cinco minutos.
- pNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren por más de 50 ms del intervalo precedente.
- ms: milisegundos.
- HZ: hercios.
- STFT: *short time Fourier transform* (transformada corta de Fourier).
- PSD: *power spectral density* (densidad espectral de potencia).
- VLF: *very low frequency* (muy bajas frecuencias).
- s: segundos.
- SD1: desviación estándar de los puntos perpendiculares al eje principal de la elipse.
- SD2: desviación estándar de los puntos en el eje principal de la elipse.
- N1: fase o etapa 1 del sueño.
- N3: fase o etapa 3 del sueño.
- FC: frecuencia cardíaca.

- PA: presión arterial.
- REM: *rapid eye movement* (movimiento rápido de los ojos).
- NREM: *no rapid eye movement* (ausencia de movimiento rápido de los ojos).
- N2: fase o etapa 2 del sueño.
- PAC: patrón alterno cíclico.
- NPAC: no patrón alterno cíclico.
- SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- VAS: vía aérea superior.
- CPAP: *continuous positive airway pressure* (presión continua de las vías respiratorias).
- SampEn: entropía muestral.
- IAH: índice de apnea-hipopnea.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- BODE: índice de mortalidad/hospitalización relacionado con las variables:
  - o B: *Body mass index* (BMI).
  - o O: *airflow Obstruction*.
  - o D: *Dysnea*.
  - o E: *Excercise capacity index*.
- GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.
- ATS: *American Thoracic Society*.
- CT 90: porcentaje de tiempo acumulado con saturación de oxígeno inferior al 90%.
- PRV: *pulse rate variability*.
- h: hora.
- CEIC: comité ético de investigación clínica.
- kg: kilogramos.

- cm: centímetros.
- m: metros.
- mmHg: milímetros de mercurio.
- FEV<sub>1</sub>: *forced expiratory volumen in 1 second* (volumen espirado forzado en 1 segundo).
- FVC: *forced volume capacity* (capacidad vital forzada).
- AASM: *American Academy of Sleep Medicine*.
- PSG: polisomnografía.
- ODI3: *oxygen desaturation index 3%* (índice de desaturaciones mayores o iguales al 3%).
- ODI4: *oxygen desaturation index 4%* (índice de desaturaciones mayores o iguales al 3%).
- AVNN: *average of pulse-to-pulse interval* (promedio del intervalo de pulsos).
- SD: *standard deviation* (desviación estándar).
- FFT: *fast Fourier transform* (transformada rápida de Fourier).
- min: minutos.
- VLFn: potencia espectral normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.
- P<sub>T</sub>: potencia total.
- HFn: potencia espectral normalizada en la banda de altas frecuencias.
- LFn: potencia espectral normalizada en la banda de bajas frecuencias.
- SAHSF: potencia espectral en la banda de frecuencias relacionada con el SAHS.
- ApEn: *approximate entropy* (entropía aproximada).
- IQR: *interquartile range* (rango intercuartil).
- ANOVA: *analysis of variance* (análisis de la varianza).
- TTR: tiempo total de registro.
- PR: segmento onda P a onda R del ECG.

- IMC: índice de masa corporal.
- TTS: tiempo total de sueño.
- IA: índice de apnea.
- IH: índice de hipopnea.
- Nx: porcentaje de tiempo de sueño en fase x.
- SpO<sub>2avg</sub>: promedio nocturno de la saturación de oxígeno en sangre.
- SpO<sub>2basal</sub>: saturación de oxígeno en sangre basal.
- SpO<sub>2min</sub>: saturación de oxígeno mínima durante la noche.
- PAP: *positive airway pressure* (presión positiva en la vía aérea).
- N.S.: no significativo (relativo a la significación de un test estadístico).
- SAHSFn: potencia espectral normalizada en la banda de frecuencias relacionada con la periodicidad de los eventos apneicos.





# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Variabilidad frecuencia cardiaca

### 1.1.1. Concepto

El ritmo cardiaco constituye una de las señales biológicas de mayor interés en la práctica clínica y cuyo estudio se remonta al siglo XVIII. En los seres humanos, la frecuencia cardiaca en reposo oscila alrededor de 60 a 80 latidos por minuto y el ciclo cardiaco tiene una duración aproximada de 0.8 segundos [1]. Como consecuencia de la contracción de los ventrículos, la sangre es propulsada hacia las arterias. Las arterias van a presentar un fenómeno de contracción y dilatación, que puede ser percibido en la superficie de la piel y que se denomina pulso.

En una persona sana, en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo (normalmente medido en milisegundos) entre dos latidos va variando latido a latido. Este aspecto representa el concepto de variabilidad de la frecuencia

cardiaca [1]. Así, la variabilidad de la frecuencia cardiaca 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 [2]. En esta tesis se empleará como acrónimo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca el empleado en la literatura anglosajona por su amplio uso (HRV o *heart rate variability*). La frecuencia cardiaca hace referencia a la media de la frecuencia cardiaca obtenida en un intervalo de tiempo.

La frecuencia cardiaca es uno de los signos vitales más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardiaca. La frecuencia cardiaca refleja el estado cardiovascular de un sujeto y su elevación se ha asociado a la presencia de alteraciones cardiovasculares y a una mayor morbimortalidad [3]. Por otra parte, los sujetos sanos, incluso en reposo, pueden presentar ligeras modificaciones del ritmo cardiaco. Estas variaciones son consideradas como fisiológicas y van a depender de múltiples factores, como la edad, la posición corporal, la frecuencia respiratoria o el tono vagal. Desde hace mucho tiempo se conoce que esta variabilidad tiene relación con el ciclo respiratorio, incrementándose durante la inspiración y disminuyendo en la fase espiratoria (arritmia sinusal respiratoria) [1].

El sistema cardiovascular, constituye uno de los sistemas más importantes del organismo. Está regulado por el sistema nervioso autónomo (SNA), a través de un balance entre el sistema nervioso simpático y el parasimpático. El SNA controla el gasto cardiaco, la resistencia vascular, la contractilidad cardiaca, la frecuencia cardiaca, el ritmo cardiaco y la presión arterial sistémica. Las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca están mediadas por la actividad simpática y parasimpática [4]. Las fluctuaciones rápidas reflejan el control del parasimpático mientras que las fluctuaciones más lentas reflejan una acción combinada de ambos sistemas. Un incremento de la actividad simpática o descenso de la parasimpática tienen un efecto taquicardizante. La estimulación simpática puede incrementarse en relación con el estrés, con el ejercicio o con la presencia de enfermedades cardiacas. Un incremento

de la actividad parasimpática produce un efecto bradicardizante, una disminución de la conducción nodal auriculoventricular. En este sentido, las fluctuaciones del ritmo cardiaco estarían estrechamente relacionadas con la influencia del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) sobre el nodo sinusal [1, 3, 4].

## **1.2. Bases fisiológicas de la frecuencia cardiaca**

### **1.2.1. Sistema nervioso autónomo**

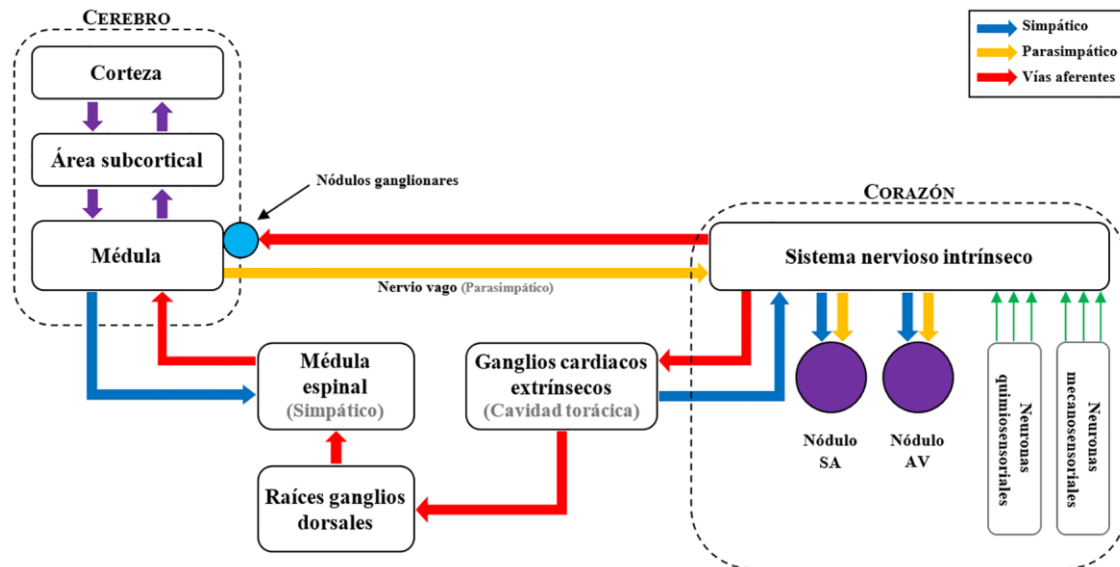
#### *1.2.1.1. Sistema nervioso*

El sistema nervioso es una red de células especializadas para la recepción, integración y la transmisión de información. Comprende, por un lado, el sistema nervioso central (SNC) y, por otro, las fibras nerviosas sensoriales y motoras que entran y salen del SNC o están completamente fuera del SNC (sistema nervioso periférico o SNP).

La unidad fundamental del sistema nervioso es la neurona, de la cual hay  $10^{11}$  en el cuerpo humano. Sus cuerpos celulares tienden a agregarse en grupos compactos, llamados núcleos o ganglios, u hojas, llamadas láminas, que se encuentran dentro de la materia gris del SNC o están ubicadas en ganglios especializados en el SNP. Los grupos de fibras nerviosas que se ejecutan en una dirección común generalmente forman un haz compacto (nervio, tracto, vía) [5].

#### **Sistema nervioso central**

El sistema nervioso central está constituido por el encéfalo, cerebro, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. La función del SNC consiste en recoger estímulos, elaborarlos y generar una reacción adecuada. Para conseguirlo, distintas regiones anatómicas y funcionales deben colaborar [6]. La Figura 1 ilustra las vías de comunicación entre el SNC y el corazón.



**Figura 1.** Esquema de la interacción entre el SNC y el corazón para la regulación autonómica cardíaca. Ilustración modificada de [1].

En el SNC intervienen tanto el cerebro, que se encuentra dentro del cráneo, como la médula espinal, que se encuentra dentro de la columna vertebral. El tronco encefálico, que une la médula espinal y el cerebro, está compuesto por la médula oblonga, la protuberancia y el cerebro medio. El cerebelo está unido al tronco cerebral. El diencéfalo comprende el tálamo, el subtálamo y el hipotálamo. Finalmente, el cerebro está formado por los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, que están conectados por el cuerpo calloso. La médula espinal tiene una estructura segmentaria con raíces dorsales y ventrales que surgen en cada lado a intervalos más o menos regulares [5].

### Sistema nervioso periférico

El SNP es la parte del sistema nervioso que se encuentra fuera de la médula espinal y el cerebro. Comprende las divisiones somática y autonómica. La división somática contiene todas las vías periféricas responsables de la comunicación con el medio ambiente y el control del músculo esquelético. El SNA comprende todas las vías eferentes desde los

centros de control en el cerebro y la médula espinal hasta los órganos efectores distintos del músculo esquelético.

Las acciones del sistema nervioso autónomo periférico son normalmente involuntarias y tiene como finalidad el control de la función individual del órgano y de la homeostasis. El SNA se considera a menudo como el "motor único" en función de las fibras que van al músculo cardíaco, los músculos lisos y las glándulas. La información sensorial proviene de aportaciones aferentes viscerales y somáticas. El sistema nervioso autónomo periférico se divide anatómicamente en el sistema simpático y parasimpático. Este último es a menudo también llamado sistema vagal. Muchos tejidos están inervados por ambos sistemas, teniendo efectos opuestos. La red de nervios que pueden actuar independientemente del SNC se denomina sistema entérico. Tanto el sistema simpático como el parasimpático modulan la actividad de este sistema entérico [7].

Muchos tejidos tienen una inervación autonómica dual y, por lo tanto, la estimulación de una componente generalmente produce efectos opuestos a los producidos por la estimulación del otro. El efecto de estimular cualquier componente puede variar de tejido a tejido, siendo excitador en algunos tejidos e inhibitor en otros. El sistema parasimpático actúa a través del nervio vago mediante la liberación de acetilcolina. Los efectos parasimpáticos se dirigen en gran medida hacia el mantenimiento y la conservación de la función corporal. Tanto el sistema nervioso simpático (SNS) como el sistema nervioso parasimpático (SPS) actúan sinérgica y antagónicamente para evitar fluctuaciones anómalas de la frecuencia cardíaca. El sistema simpático y parasimpático presentan por tanto una interacción dinámica compleja [6, 7].

En condiciones de reposo predomina el sistema parasimpático. La respuesta cardíaca a la estimulación simpática es lenta mientras que la respuesta parasimpática es prácticamente inmediata. Por lo tanto, las respuestas a la estimulación parasimpática incluyen la desaceleración del corazón, la constricción de las pupilas, la contracción de la vejiga (músculo detrusor) y el aumento de la secreción y la motilidad en el tracto digestivo.

En contraste, los efectos de la estimulación simpática están dirigidos a enfrentar el estrés y comprenden la llamada respuesta de "lucha o huida". Estos cambios incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad, broncodilatación, dilatación pupilar e inhibición de la motilidad intestinal, constricción del lecho vascular esplácnico, disminución de la fatiga muscular y aumento de la glucosa en sangre y ácidos grasos libres. Sin embargo, no se puede decir que el sistema simpático siempre actúa en masa o que está activo sólo en el estrés. La mayor parte de la actividad en el sistema nervioso simpático está asociada con la actividad homeostática normal y sus acciones son localizadas (por ejemplo, dilatación pupilar y cambios regionales en el flujo sanguíneo) [7].

La actividad de los tejidos con innervación dual depende del equilibrio entre la descarga parasimpática y simpática. A menudo uno de los sistemas es dominante. Por ejemplo, el diámetro de las pupilas y la frecuencia cardíaca en reposo están determinadas en gran medida por el nivel de actividad (tono) en sus suministros de nervios parasimpáticos. Los cambios en la actividad eefectora suelen ser el resultado de cambios recíprocos en la actividad simpática y parasimpática [6].

#### *1.2.1.2. Catecolaminas circulantes*

La actividad de algunos tejidos innervados de manera autónoma está influenciada tanto por la noradrenalina liberada por los nervios como por las catecolaminas liberadas en el torrente sanguíneo desde la médula suprarrenal. En los seres humanos, la adrenalina comprende aproximadamente el 80% de las catecolaminas liberadas de la glándula, el resto es noradrenalina. La adrenalina y la noradrenalina se sintetizan y almacenan en diferentes células. Toda la adrenalina proviene de la médula suprarrenal, mientras que la noradrenalina proviene de la médula suprarrenal y los nervios simpáticos. Los niveles bajos se mantienen en reposo, pero durante los periodos de estrés, estado físico o emocional, la tasa de liberación de adrenalina puede aumentar aproximadamente diez veces. La adrenalina tiene muchas acciones similares a la noradrenalina, pero como es un agonista  $\beta_2$  más potente,

tiene acciones metabólicas más pronunciadas. Estos incluyen la elevación de la glucosa en sangre y un aumento en la tasa metabólica. La adrenalina también produce vasodilatación en aquellos lechos vasculares en los que el receptor  $\beta$  a  $\alpha$  es alto, por ejemplo, en el músculo esquelético y músculo cardíaco [8].

Las dos ramas del sistema nervioso SNA, simpático y parasimpático, regulan las funciones viscerales para mantener el medio homeostático del cuerpo y hacer que sea capaz de reaccionar y adaptarse a los distintos estímulos, tanto externos como internos. Un mecanismo de regulación complejo e interconectado opera a diferentes niveles, tanto centrales como periféricos, para coordinar las funciones de SNA [9]. En condiciones fisiológicas, la regulación de varias funciones viscerales fundamentales, como los sistemas cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal, se basa en la activación recíproca de los dos subsistemas autonómicos, el llamado "equilibrio simpático-vagal": la activación de una rama, es decir, la salida simpática, se asocia con una retirada de la otra, es decir, un impulso parasimpático, y viceversa [10]. Este mecanismo ha sido considerado un paradigma clave de la función SNA durante muchos años. Sin embargo, se ha sugerido que la coactividad de los sistemas simpático y parasimpático no sólo es fisiológicamente posible, sino que también es una regla en situaciones peculiares como los reflejos de quimiorreceptores (es decir, durante las apneas) y el ejercicio [11–13].

### **1.2.2. Determinación de la actividad simpática-parasimpática**

A lo largo de los años se han ido desarrollado diversas técnicas para la caracterización y evaluación de la actividad del SNA. El alto grado de complejidad de la regulación del SNA, debido a la fuerte interconexión con varios sistemas biológicos (sistemas nerviosos central y periférico, inmunidad, inflamación, metabolismo y hormonas, entre otros) y sus mecanismos multifacéticos de acción simpática y extremidades parasimpáticas (es decir, como antagonistas o agonistas) lo hacen difícil. En este sentido se ha descrito:

- a) Dosificación de catecolaminas plasmáticas y urinarias [14]. En la actualidad no se considera un índice altamente fiable de actividad simpática [9, 15].
- b) Actividad nerviosa simpática muscular (MSNA). Se trata de un registro invasivo de la actividad simpática utilizando una técnica de microneurografía [16].

### **1.3. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca**

En el año 1981 se describió por primera vez la asociación existente entre cada uno de los componentes espectrales de la HRV y el SNA [17]. En base a conocimientos previos, de forma empírica, tras la administración de fármacos de acción conocida (betabloqueantes y anticolinérgicos) Akserold *et al.* pudieron asociar la acción parasimpática con la banda de alta frecuencia (HF), mientras que la actividad simpática se asoció a la banda de bajas frecuencias (LF) [17].

Desde su descripción inicial, 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 [9, 10]. 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.

En ocasiones, es difícil establecer si una señal biológica tiene un comportamiento determinista o, por el contrario, evoluciona de forma no predecible y por tanto se trata de una señal aleatoria. En las señales deterministas, el valor en un instante de tiempo concreto se puede calcular mediante una fórmula matemática o se puede predecir a partir de los valores previos de la señal. Se acepta que la frecuencia cardiaca es una señal aleatoria no estacionaria. Una señal es estacionaria si sus propiedades estadísticas no dependen del instante de observación.



La HRV se fundamenta en el análisis de la serie temporal del intervalo RR, que proporciona el intervalo de tiempo entre dos latidos consecutivos. Un buen número de las señales fisiológicas son de origen eléctrico o se convierten a este dominio por medio de un transductor.

El análisis de la señal HRV es una herramienta fiable para valorar el estado de salud. Se acepta que un sistema con mayor variabilidad tiene una mayor capacidad para responder a diversos factores externos. Por ello, aunque depende de la naturaleza y características de cada patología, del estado del individuo (despierto, dormido, reposo) o del tamaño del intervalo de tiempo bajo estudio (segmentos de corta duración, típicamente pocos minutos vs. segmentos de larga duración, hasta 24 horas), entre otros, su disminución se asocia a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, así como con un mayor riesgo de mortalidad [18]. Además, otros factores importantes que influyen en la medida y caracterización de la HRV son:

- Fisiológicos: edad, sexo.
- Estilo de vida: alcohol, tabaco, obesidad, ejercicio.
- Enfermedades.
- Fármacos.

La caracterización de la señal de HRV se basa en la evaluación de las oscilaciones rítmicas integradas en las series temporales del período del latido del corazón y de la presión arterial, que representan las modulaciones simpáticas y parasimpáticas de la función cardiovascular. Esta variabilidad es el resultado de las interacciones entre el Sistema nervioso autónomo (con su equilibrio simpático-vagal) y el sistema cardiovascular [19]. El análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva. La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el SNS y el SNP. Como se comentó en el apartado anterior, en un estado de reposo predomina la estimulación vagal

(SNP), mientras que en estados de ansiedad, stress y ejercicio físico predomina la activación simpática (SNS).

El SNP se encarga de realizar una rápida disminución de la frecuencia cardiaca (FC) por impulsos eléctricos vagales de alta frecuencia. Este proceso viene dado por la liberación de acetilcolina por parte del nervio vago. Algunos de sus efectos son la contracción pupilar, la disminución de la FC y de la contractilidad cardiaca, el aumento de la motilidad y de la secreción del tracto gastrointestinal, el aumento de la secreción de insulina, el aumento de la secreción bronquial y la relajación de los esfínteres vesical y anal entre otras funciones. Básicamente, el SNP gestiona los cambios reflejos de la FC debidos a señales procedentes de los barorreceptores arteriales y del sistema respiratorio [13].

Por su parte, el SNS aumenta la FC mediante impulsos lentos de baja frecuencia. La respuesta es más lenta que la del SNP (necesita 20-30 latidos para producirse). Este proceso está basado en la liberación de adrenalina y de noradrenalina. Entre sus efectos principales se encuentran la dilatación pupilar, el aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardiaca, la vasoconstricción, el aumento de lipólisis, el aumento de gluconeogénesis y glicogenólisis, la disminución de la motilidad y de la secreción del tracto gastrointestinal, la contracción de los esfínteres y el aumento de la sudoración. El SNS es el responsable de los cambios en la FC debidos a stress físico y mental [2, 20]. La relación entre la FC y los cambios (variabilidad) del ritmo cardiaco respecto a la intensidad y la carga de trabajo es inversamente proporcional: cuanto más aumentan la FC y la carga de trabajo, más disminuye la variabilidad (esta disminución es especialmente pronunciada en los primeros momentos del esfuerzo físico) [21].

Hay muchos y variados factores que pueden influir en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Por ejemplo, puede influir el propio SNC con determinados procesos mentales y emociones, el sistema termorregulador, el sistema respiratorio, el sistema barorreceptor y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además de todos los citados, hay que tener también en cuenta los factores que afectan reconocidamente a la FC en sí

misma, como pueden ser la edad (la FC aumenta con la edad), el género (en general, la FC es mayor en las mujeres), la posición del cuerpo (la FC es menor en posición supina), la hora del día (la FC es más alta a primeras horas de la mañana), la temperatura, la ingesta de alcohol, de cafeína o de medicaciones diversas (atropina, beta bloqueantes o fenilefrina, entre otros), el consumo de tabaco, la condición física de resistencia, el estrés y la actividad muscular, entre otros [22, 23].

La determinación adecuada del equilibrio del SNA, principalmente mediante la HRV y en menor parte por la sensibilidad barorrefleja y quimiorrefleja, nos puede aportar información muy útil y valiosa tanto en personas enfermas como en personas sanas.

Por otro lado, también es necesario tener en cuenta que la FC está constantemente ajustada por una serie de factores fisiológicos, tales como la saturación de oxígeno, la temperatura, la presión arterial o la frecuencia respiratoria. Cada uno de estos procesos es regulado por un sistema homeopático, que tiende a mantenerlo estable y constante, pero en un sistema oscilatorio. La mayoría de los sistemas homeostáticos tienen una naturaleza oscilatoria. El proceso fisiológico que más influencia tiene sobre la FC es el respiratorio. Al inspirar la frecuencia se incrementa, descendiendo con la espiración (arritmia sinusal respiratoria).

### **1.3.1. Métodos de registro**

El método de referencia para obtener la señal HRV se basa en el electrocardiograma (ECG), donde se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR [24]. Este intervalo RR mide el período cardíaco y la función inversa mide la FC. La serie de intervalos RR es lo que se denomina señal HRV. Sin embargo, también puede realizarse el análisis con cualquier sistema de registro que permita identificar el ciclo cardíaco.

### 1.3.1.1. *Electrocardiograma*

El ECG es un registro gráfico de los potenciales eléctricos que produce el corazón. Este registro se obtiene desde la superficie corporal a partir de la colocación de diversos electrodos, pudiéndose mostrar bien sobre papel o mediante un dispositivo electrónico. Se trata por tanto de una señal biomédica y quasiperiódica, que traduce la electrofisiología cardíaca.

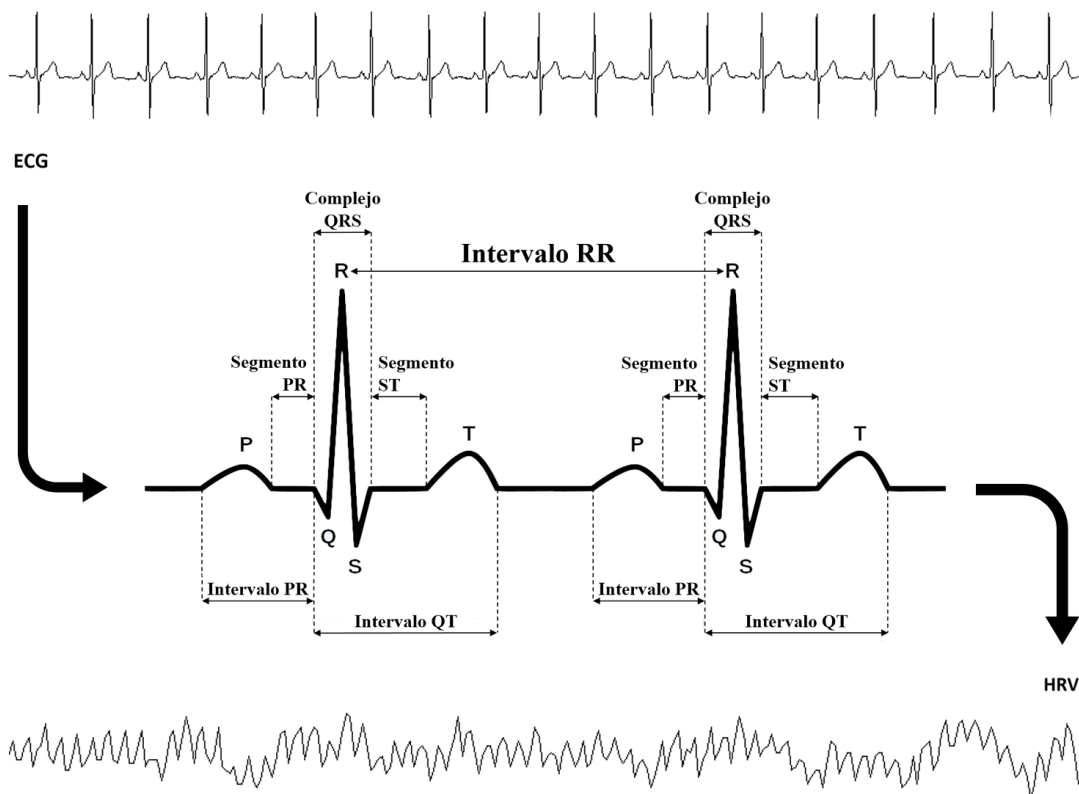
El origen de la señal de ECG se encuentra en las células del miocardio. El primer impulso tiene lugar en el nodo sinusal, el cual va a propagarse de forma sucesiva a través de la aurícula, nódulo auriculoventricular, fibras de Purkinje y a los ventrículos. El ECG muestra la variación de dicha señal eléctrica a lo largo del tiempo. El registro electrocardiográfico está estandarizado, bajo la denominación de derivaciones, siendo doce las derivaciones que se emplean habitualmente. Cada una de ellas refleja la proyección de la actividad eléctrica desde diferentes ángulos. Para registros de larga duración se emplean habitualmente tres derivaciones. El ECG es una prueba extremadamente útil en la clínica. Sin embargo, su interpretación es difícil, incluso entre expertos. Por otra parte, puede existir importante patología cardíaca sin evidenciarse alteraciones en el ECG.

Para el análisis del ECG se utiliza una determinada terminología para denominar a cada una de las ondas e intervalos con las letras [24]: P, Q, R, S, T y U. La onda P corresponde a la despolarización auricular. El espacio PR traduce el tiempo que tarda el impulso eléctrico en atravesar el nodo AV, el sistema de His y las ramas de Purkinje. Desde las ramas, el impulso se distribuirá hacia el epicardio ventricular. La despolarización de las células originará el complejo QRS. De la señal del ECG se pueden derivar una serie de medidas : área y duración de la onda R, amplitud pico R y el intervalo RR. El intervalo RR corresponde al periodo de tiempo entre picos R consecutivos de un ECG típico. El intervalo RR puede ser representado gráficamente en función del tiempo, permitiendo apreciar la variabilidad del mismo, a la cual se denomina variabilidad del ritmo cardíaco o señal de HRV. En la Figura 2 se muestra un segmento de ECG típico, en el que se pueden identificar

los intervalos entre picos RR consecutivos y su representación como serie temporal en forma de la señal HRV.

La señal del ECG está modulada por el ciclo respiratorio a través de diferentes mecanismos:

- Efecto físico de la respiración: desplazamiento de los electrodos del ECG en relación con el corazón.
- Modificaciones del volumen de la ventilación.
- Actividad del sistema nervioso autonómico: arritmia sinusal.



**Figura 2.** Relación entre el ECG original y la señal HRV. Se muestra un segmento de ECG en el que se identifican sus formas de onda y segmentos típicos. Ilustración modificada de [25].

En los últimos años el gran desarrollo tecnológico ha favorecido la proliferación de una gran cantidad de dispositivos que permiten registrar de forma no invasiva y sencilla la señal de HRV, lo que ha contribuido a su popularidad, especialmente en áreas en relación con el deporte o en el contexto del cuidado de la salud fuera del entorno hospitalario. En este sentido, existen actualmente en el mercado pequeños dispositivos de monitorización integrados a modo de reloj de pulsera, con complementos en forma de bandas torácicas (H10 polarR) que emiten la señal registrada a un Smartphone. Algunos de estos equipos pueden recoger datos durante un largo periodo de tiempo, lo que incrementa la información diagnóstica [26].

#### *1.3.1.2. Pulsioximetría*

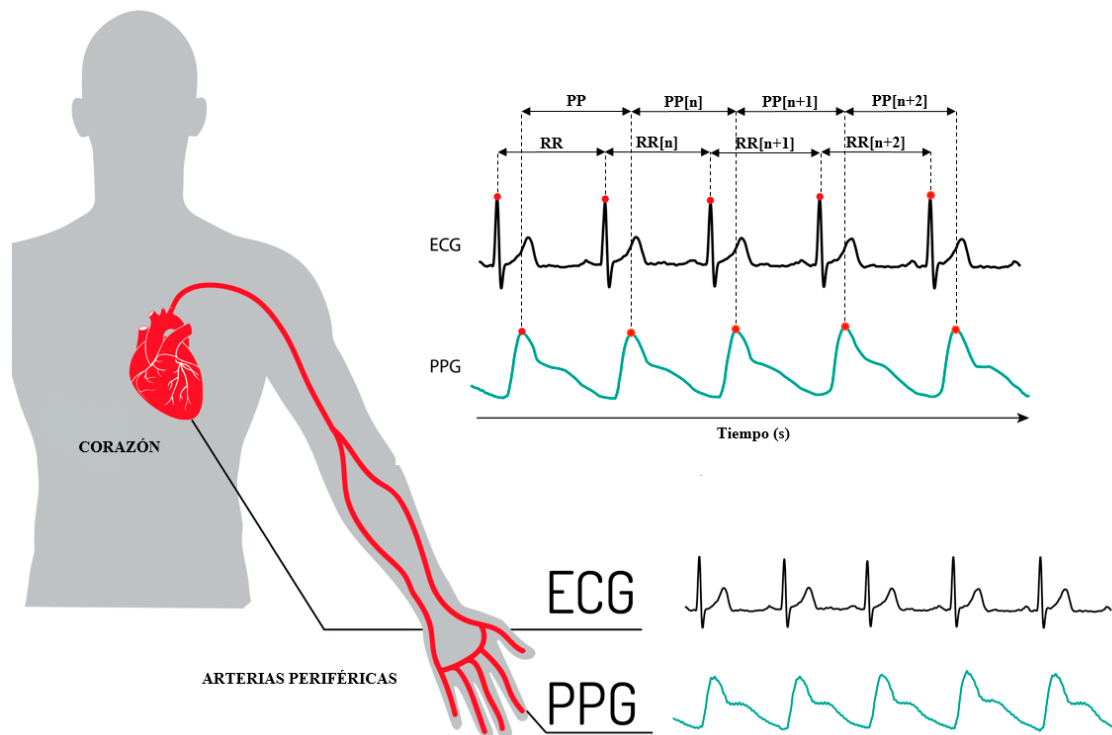
La pulsioximetría es una técnica óptica no invasiva, que consiste en un sensor (normalmente en forma de pequeña pinza) que se coloca en uno de los dedos de las manos o de los pies (más habitual en pacientes pediátricos) o alternativamente en el lóbulo de la oreja, y que determina el porcentaje de combinación del oxígeno con la hemoglobina de la sangre, es decir, cuantifica la saturación de la hemoglobina ( $SpO_2$ ), la cual constituye la mejor variable para cuantificar la oxigenación de la sangre [27–29]. Esto se consigue midiendo la intensidad de la luz transmitida a través de los tejidos a dos longitudes de onda diferentes: en las regiones del espectro rojo y cercano al infrarrojo [30]. La configuración más común consiste en situar dos diodos LED de estas longitudes de onda a un lado del dedo índice y sensores sensibles a dichas longitudes en el lado opuesto [31].

Además, por medio del principio físico de la fotopleletismografía, los oxímetros determinan espectrofotométricamente la presencia/ausencia de sangre arterial asociada al carácter pulsátil de la sangre. De esta forma, los pulsioxímetros también permiten determinar y monitorizar de forma sencilla y no invasiva la frecuencia del pulso y sus cambios a lo largo del período de registro [32–34].

La simplicidad, portabilidad y comodidad para el paciente, así como su bajo coste, han permitido a la pulsioximetría convertirse en una técnica muy empleada a nivel mundial, caracterizando de forma sencilla y no invasiva la variación del volumen sanguíneo en los tejidos corporales. En los últimos años, la pulsioximetría está incorporando métodos novedosos y de alta tecnología en su procedimiento de registro (alta resolución) y caracterización (análisis automático), que han aumentado el grado de precisión de la información clínica que contiene [35–37]. De la misma forma, se ha convertido en una de las principales alternativas a la polisomnografía (PSG) completa en el *screening* simplificado de la apnea del sueño [27–29, 38, 39].

La señal de frecuencia de pulso registrada mediante un pulsioxímetro se puede emplear como una señal alternativa a la frecuencia cardíaca derivada del ECG. En la Figura 3 se muestra la relación entre ambas técnicas. La característica pulsátil de la forma de la onda de pulso, se sincroniza con cada latido del corazón y su frecuencia depende de la frecuencia cardíaca. Las ondas del pulso surgen de los cambios en el volumen de la sangre en los tejidos arteriales debido a cada latido del corazón y pueden usarse como un estimador de la HRV. Análogamente, la variabilidad pulso a pulso, denominada variabilidad de la frecuencia del pulso (PRV), se puede calcular desde los intervalos de tiempo pico a pico de la señal pulsioximétrica.

Varios estudios han demostrado que la PRV es una estimación suficientemente precisa de la HRV en sujetos sanos, tanto en reposo [41] como durante la realización de ejercicio físico por debajo del umbral de máximo esfuerzo [42]. Sin embargo, existe cierta controversia, pues otros estudios sugieren un posible sesgo positivo en la caracterización de la HRV a través de su estimación mediante PRV, especialmente para las componentes frecuenciales de la banda HF [33] y la relación LF/HF [34].



**Figura 3.** Ilustración del origen de los registros de ECG (actividad eléctrica del corazón) y de la señal de fotopletismografía (detección fotométrica del pulso en el dedo). Ilustración modificada de [40].

Recientemente, Khandoker et al. [43] compararon las variables derivadas de la señal de PRV con los parámetros de la HRV en pacientes adultos con apnea del sueño, reportando que la señal de PRV era diferente de la de HRV en algunas variables durante los episodios apneicos. Por el contrario, Dehkordi et al. evaluaron la precisión de la PRV como estimación de la HRV en niños con y sin trastornos respiratorios del sueño (TRS) [44]. Para ello, emplearon índices de correlación y gráficos de concordancia de Bland-Altman, comparando los parámetros más comunes derivadas de ambas señales entre los dos grupos de niños. Encontraron una correlación significativa ( $r > 0.90$ ;  $p$ -valor  $< 0.05$ ) y una estrecha concordancia entre las señales de HRV y PRV para las variables temporales típicas, como el valor medio de los intervalos entre latidos, su desviación estándar y el valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos sucesivos. Sin embargo, el análisis de Bland-Altman mostró una gran divergencia en la relación LF/HF. Dehkordi et al. concluyen que la PRV proporciona una estimación precisa de la HRV en niños con y sin trastornos



respiratorios del sueño en el análisis del dominio del tiempo, mientras que en el dominio de la frecuencia la PRV no reflejaba una estimación tan precisa de la HRV [44].

A pesar de sus limitaciones, la pulsioximetría nocturna es una técnica estándar empleada para monitorizar signos vitales ( $SpO_2$  y frecuencia cardíaca) en salas de operaciones y unidades de cuidados intensivos [45]. Estos equipos también son ampliamente utilizados en la detección de enfermedades cardíacas congénitas y malformaciones cardiovasculares en recién nacidos [46] y estudios recientes han empleado la señal de PRV de un pulsioxímetro para caracterizar la modulación cardíaca asociada a los trastornos respiratorios del sueño, tanto en adultos [47] como en niños [48].

### **1.3.2. Métodos de análisis**

Se han empleado diversos métodos matemáticos para la caracterización de la señal de HRV, los cuales pueden dividirse en función de su naturaleza en 2 grandes grupos: análisis lineal (en el dominio del tiempo y de la frecuencia) y análisis no lineal [49, 50]. El análisis lineal de la señal HRV fue estandarizado en el año 1996 por la Sociedad Europea de Cardiología y la sociedad Norteamericana de Electrofisiología [23], y que fueron actualizados en el año 2015 [51]. El análisis se puede realizar en registros de distinta duración: desde períodos de registro de larga duración (varias horas, típicamente Holter de 24 horas), hasta intervalos de unos pocos minutos (típicamente en torno a 5 minutos) o supracortos (<5 minutos), así como en determinadas condiciones y periodos de tiempo, como por ejemplo durante el sueño.

#### *1.3.2.1. Análisis en el dominio del tiempo*

Ha sido inicialmente uno de los métodos más utilizados debido a su facilidad de implementación y al reducido coste computacional. La representación más sencilla es a

través del tacograma. La frecuencia cardiaca es la medida más importante en el dominio del tiempo. Puede realizarse en reposo o en determinadas condiciones, como tras el esfuerzo.

Los parámetros medidos son muy diversos, algunos de ellos son derivados de la medición directa de los intervalos NN y otros de las diferencias entre los intervalos NN. Por NN se hace referencia al intervalo entre latidos normales, no teniendo en cuenta extrasístoles, de ahí que no se utilice directamente el término RR. Se pueden expresar en mseg o tras su transformación logarítmica. Los parámetros temporales más ampliamente utilizados son los siguientes [52]:

- AVNN: promedio de los intervalos NN, equivalente al período medio entre latidos consecutivos (el inverso de la frecuencia cardiaca).
- SDNN: desviación estándar de la duración de los intervalos NN.
- SDANN: desviación estándar del promedio de la duración de los intervalos NN en ciclos de cinco minutos.
- RMSSD: valor cuadrático medio de las desviaciones estándar de las diferencias entre ciclos sucesivos.
- pNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que se diferencian en más de 50 ms del intervalo precedente.

SDNN es un indicador de la variabilidad global, mientras que RMSSD es un indicador de la variabilidad a corto plazo. Dadas las diferentes formas de adquirir la señal, en la actualidad se hace aconsejable la estandarización de la duración del registro. El parámetro RMSSD es el más aconsejado, ya que es más sensible y se ve alterado en menor grado por la frecuencia cardiaca y respiratoria, así como por la duración del segmento. Por otra parte, está ligado a la actividad parasimpática [52].

### 1.3.2.2. *Análisis en el dominio de la frecuencia*

Los métodos empleados en el dominio de la frecuencia se basan en el análisis espectral de la señal de HRV. El análisis espectral es un método comúnmente utilizado en la evaluación de las señales biomédicas.

En el análisis espectral del ECG, las frecuencias más elevadas corresponden al complejo QRS, mientras que las componentes espectrales de las ondas P y T corresponden a las frecuencias por debajo de 10 Hz. El ancho de banda de la señal electrocardiográfica es aproximadamente de unos 125 Hz, si bien las componentes por encima de 35 Hz no son muy significativas [53].

El estudio de las componentes espectrales de una serie temporal en el dominio de la frecuencia se hace a través de la función de densidad espectral de potencia (PSD). La PSD se pueden estimar empleando métodos paramétricos, como los modelos autorregresivos, y no paramétricos, como el ampliamente conocido método de Welch [54]. De todas ellas, la más utilizada es la transformada de Fourier [55, 56]. El análisis clásico de Fourier constituye la base tradicional del procesamiento de registros temporales en el dominio de la frecuencia. Mediante la transformada de Fourier, es posible relacionar ambos dominios.

La PSD resume la distribución de la potencia de una señal en el dominio de la frecuencia, facilitando su interpretación. Para describir sus propiedades se suelen extraer determinadas características o parámetros, como son las potencias absoluta y relativa en bandas de frecuencia predeterminadas, momentos espectrales y diferentes medidas de distribución de la potencia (entropías, desequilibrios, divergencias, entre otras) [57]. La potencia relativa cuantifica el área bajo la PSD en determinadas bandas de interés, estimando la aportación de las componentes espectrales en ciertos rangos de frecuencia relacionados con un estado o patología. Dentro de los momentos espectrales se incluyen la frecuencia mediana, la frecuencia límite, la varianza como medida de dispersión y las medidas de asimetría de la distribución de la potencia en el espectro. Dentro de los

parámetros de irregularidad más utilizados se encuentra la entropía espectral de Shannon, que cuantifica el desorden de la PSD a través del grado de “planicidad” del espectro.

En el contexto de la modulación de la dinámica cardiaca, numerosos trabajos han mostrado la existencia de diversas bandas de frecuencia que se consideran de interés por su relevancia fisiológica [17], si bien los límites de dichas bandas no son siempre coincidentes. Estas se describen a continuación:

- **Potencia a muy bajas frecuencias (*very low frequency*, VLF).** Esta banda se encuentra en frecuencias menores de 0.04 Hz, correspondiéndose con ritmos con periodos entre 25 y 300 seg. Si bien esta banda no tiene hasta el momento una correlación fisiológica definida, sin embargo, ha adquirido especial interés en los últimos años al relacionarse con la actividad simpática que no se refleja en la banda LF [18]. Se conoce poco acerca de su base fisiológica, aunque diferentes trabajos sugieren que podría ser la expresión de procesos lentos, como la regulación vasomotora periférica y termorreguladora, así como en relación con el sistema renina angiotensina [52]. En esta banda algunos autores describen una banda de ultra baja frecuencia, que podría tener interés en los registros de muy larga duración y que se ha asociado a la actividad parasimpática y su incremento con la presencia de trastornos respiratorios del sueño.
- **Potencia a bajas frecuencias (*low frequency*, LF).** Comprende los ritmos entre 7 y 25 segundos, localizándose en la banda 0.04-0.15 Hz. La potencia en LF refleja la activación simpático-vagal, si bien parece haber una predominancia del simpático. Su potencia absoluta puede verse modificada tanto por la acción simpática como la parasimpática, mientras que en su valor normalizado (eliminando la componente VLF) expresaría la actividad simpática. Algunos autores han sugerido que la potencia en la banda LF puede ser el resultado de una modulación combinada simpática y parasimpática [58–61], mientras que, por el contrario, otros datos

clínicos y experimentales apoyan la hipótesis de que la potencia en LF es un marcador de modulación simpática [9, 62, 63].

- **Potencia a altas frecuencias (*high frequency*, HF).** Se localiza en la banda 0.15-0.40 Hz y refleja la actividad vagal (parasimpática) del paciente, así como del acoplamiento cardiorrespiratorio, debiéndose a la existencia de una arritmia respiratoria sinusal. Corresponden a la frecuencia respiratoria (0.25 Hz).

Aunque en la literatura se observa gran variabilidad, la medición de la contribución de las componentes VLF, LF y HF se realiza mayoritariamente en milisegundos al cuadrado ( $\text{ms}^2$ ) o en watos por hercio (W/Hz). Las medidas de potencia de las componentes en LF y HF también pueden proporcionarse en unidades normalizadas, que representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total de la señal, de la que se suele eliminar la componente en VLF. Los componentes LF y HF expresados en unidades normalizadas se relacionan más con el comportamiento controlado y balanceado de los dos sistemas del SNA [52]. Los valores normalizados permiten hacer comparaciones en el dominio de la frecuencia, de ahí su utilidad.

La relación LF/HF se considera como una medida que valora el balance simpático-vagal. Valores elevados implican predominio de la actividad simpática. Es importante tener en consideración que la HRV mide las fluctuaciones de los impulsos autonómicos al corazón. La actividad vagal es el mayor contribuyente de la componente HF, pero hay desacuerdo en relación con la componente LF. Algunos estudios sugieren que este último, cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de la modulación simpática, mientras que otros estudios ven el componente LF como un reflejo de la actividad simpática y vagal [52]. Por todo ello, se considera a la relación LF/HF como un reflejo del balance simpático-vagal o el reflejo de modulaciones simpáticas [64, 65]. Sin embargo, otros autores no comparten esta estrategia, dado que no hay una relación lineal entre estas

dos componentes, por lo que esta relación no reflejaría la actividad simpática. La explicación fisiológica con respecto a la componente VLF está menos definida.

### *1.3.2.3. Análisis en el dominio tiempo-frecuencia.*

Una de las principales limitaciones de las técnicas tradicionales de análisis en el dominio de la frecuencia es que presuponen estacionariedad y linealidad en la serie temporal. Por ello, la aplicación de técnicas de análisis espectral sobre registros biomédicos como el ECG es, en general, bastante controvertida, debido a las características no estacionarias de la mayoría de las señales de origen biológico. La no estacionariedad se refiere a que las características espectrales de las señales varían a lo largo del tiempo. Otra limitación importante de la transformada de Fourier convencional es que “oculta” la información temporal, ya que separa por completo los dominios de tiempo y frecuencia, impidiendo asociar una determinada componente en frecuencia con un intervalo de tiempo concreto [66].

La mayoría de los fenómenos fisiológicos, como la respuesta a cambios de posición o estados de estrés físico o mental, o fenómenos patológicos, como la isquemia transitoria, que pueden alterar de alguna forma los registros de ritmo cardiaco, suceden en pequeños intervalos de tiempo, dando como resultado pequeños cambios transitorios que hacen que no se verifique la hipótesis de estacionariedad, incluso aunque se trabaje con intervalos pequeños de tiempo [54]. Por esta razón, los métodos convencionales de estimación de la *PSD* no se consideran apropiados para el análisis de señales cuyas características cambian rápidamente. Por este motivo, el estudio de la señal de HRV en el dominio de la frecuencia mediante técnicas espectrales como la *PSD* se suele realizar sobre segmentos de corta duración para garantizar la estacionariedad de la secuencia de datos. En el contexto de la modulación autonómica cardiaca, una duración del segmento bajo estudio inferior a 5 min garantiza la estacionariedad de las características espectrales de la serie temporal [52].

Existen diferentes métodos de estimación de la variación de la *PSD* a lo largo del tiempo, entre los que podemos citar la transformada de Fourier de tiempo corto (*short time Fourier transform*, STFT), los métodos autorregresivos como la covarianza modificada (AR) o el algoritmo de recursividad rápida de mínimos cuadrados (RLS), la distribución de Wigner-Ville (WD) y la distribución exponencial de Choi-Williams (ED) [54].

La STFT es una técnica de estimación espectral basada en el enventanado de una serie temporal y el cálculo del espectro mediante la transformada de Fourier tradicional. Uno de los principales inconvenientes que conlleva su utilización es el compromiso que debe adoptarse entre la resolución temporal y la frecuencial, que se centra en la elección del tipo y longitud de la ventana utilizada [54]. En cuanto a los métodos auto-regresivos, estos realizan una estimación del espectro de una serie temporal en base al cálculo de un vector de coeficientes y un orden del método, obtenidos estos mediante la estimación de la función de autocorrelación o técnicas de predicción lineal. En el caso de la covarianza modificada, se debe adoptar una solución de compromiso entre la precisión temporal y la variabilidad de la estimación espectral. La aplicación de este método sobre señales no estacionarias no es conveniente, pues la elección de los parámetros del método que puede ser la apropiada en un intervalo temporal, puede no serlo en otro intervalo si las características cambian. El algoritmo *RSL* da solución a este problema mediante la actualización de los parámetros del modelo en cada nueva adquisición de muestras, por lo que su utilización es apropiada sobre señales de variación lenta. Sin embargo, la estabilidad del método se puede ver comprometida en señales altamente estacionarias [54]. Por último, las distribuciones tiempo-frecuencia WD y ED son las más apropiadas para la estimación espectral de señales altamente estacionarias, proporcionando una excelente resolución temporal y una buena resolución en frecuencia de forma independiente, siendo su principal inconveniente la existencia de artefactos en la representación espectral debido a términos cruzados, originados por el carácter cuadrático de los métodos [54].

#### 1.3.2.4. *Análisis no lineal de la HRV*

El corazón al igual que otros sistemas fisiológicos se encuentra en un entorno dinámico, en un diálogo e interacción continuos con otros sistemas, reaccionando de una forma variable a los estímulos que genera el entorno. Tradicionalmente, la homeostasis fisiológica era considerada como un estado de equilibrio cuya alteración producía una respuesta por parte del organismo en forma de mecanismos de compensación para recuperar ese estado de equilibrio. Esta idea de la homeostasis relaciona la normalidad con la regularidad y la enfermedad con la irregularidad. La irrupción de la dinámica no lineal en fisiología ha redefinido estas relaciones [67]. Este nuevo paradigma plantea que el comportamiento habitual de un sistema fisiológico se asociaría con una variabilidad aparentemente compleja y muy irregular. Por el contrario, la enfermedad e incluso el envejecimiento se identificarían con más regularidad y menor complejidad [68]. Ello dotaría al sistema de dos propiedades fundamentales: (1) robustez, entendida como la capacidad para afrontar perturbaciones extremas y (2) flexibilidad, entendida ésta como la habilidad para adaptarse a diferentes situaciones, para asegurar un funcionamiento normal en una gama amplia de frecuencias. Un ejemplo representativo de esta noción, según la cual la enfermedad se asocia a una menor complejidad, lo ejemplifica la variabilidad de la señal HRV [69]. La fisiología normal implica, por tanto, una variabilidad intrínseca, mientras que la transición hacia patrones más regulares y por tanto más predecibles podría reflejar algún problema. Este “efecto estabilizador” de la enfermedad, aparentemente paradójico, sobre un patrón normalmente más errático ha sido denominado como “decomplexificación”.

En este sentido, debido a la compleja naturaleza de las señales de origen fisiológico, los métodos de análisis no lineal pueden proporcionar un nuevo enfoque para comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan, bien con el fin de caracterizar el comportamiento de algún órgano, bien como ayuda en el diagnóstico de patologías. Los métodos no lineales proporcionan herramientas para cuantificar la no linealidad, entendida como irregularidad, variabilidad o complejidad, de una serie de datos.



A pesar de que el análisis espectral ha sido ampliamente utilizado para el estudio de diversas señales biomédicas, el análisis espectral convencional tiene limitaciones, ya que se basan en el hecho de que las señales biomédicas, en concreto la HRV, son señales cuasi-estáticas, es decir, las variaciones temporales de los registros son lentas. Debido a estas limitaciones surge la necesidad de otro tipo de análisis que complete al análisis espectral. Las técnicas de análisis de sistemas complejos, como es el ritmo cardiaco, disponen de herramientas capaces de hacer frente a este tipo de variabilidad fisiológica

Básicamente, se pueden distinguir tres comportamientos a la hora de clasificar señales biomédicas: la repetición periódica de patrones, típicamente el ECG, la no existencia de patrones visibles, como en los registros hemodinámicos, o la repetición de patrones en intervalos no definidos, como en el EEG. Los métodos no lineales derivados de la teoría del caos han demostrado ser muy útiles en la cuantificación de la variabilidad de series temporales, arrojando muy buenos resultados sobre los tres tipos de señales [70]. Este tipo de métodos van a permitir cuantificar la complejidad y el comportamiento caótico de la variabilidad del ritmo cardiaco. A continuación, se detallan brevemente las técnicas más empleadas dentro del contexto del análisis no lineal de señales biomédicas.

### **Medidas de entropía**

La medida de la irregularidad, desde el punto de vista matemático, se ha centrado históricamente en varios tipos de medidas de entropía. La entropía es un concepto referido a la aleatoriedad y predictibilidad de los sistemas, con valores altos asociados a una mayor aleatoriedad y a un menor orden de los mismos [71]. Existen numerosas formas de calcularla y muchas de estas definiciones no son comparables unas con otras. Originalmente, la entropía de Kolmogorov-Sinai, la dimensión de correlación o el exponente de Liapunov fueron muy empleadas, aunque presentaban importantes limitaciones, como su vulnerabilidad ante la presencia de ruido, muy común en los registros biomédicos, o la inestabilidad al ser aplicadas a series de datos de longitud media-baja [71].

La entropía aproximada definida por Pincus en 1991, es una familia de estadísticos que amplían la aplicación de la entropía como cuantificador de la irregularidad a un amplio abanico de situaciones en las que las anteriores medidas de entropía no están ni siquiera definidas [72]. Estas nuevas medidas de entropía permiten diferenciar una amplia variedad de sistemas, con numerosas aplicaciones en medicina: sistemas determinísticos de baja dimensión, sistemas periódicos o de periodicidad múltiple, sistemas caóticos de alta dimensión, sistemas estocásticos y sistemas mixtos, con componentes tanto estocásticas como determinísticas. Entre sus aplicaciones se encuentra el análisis de series biológicas, de naturaleza difícil de determinar en numerosas ocasiones y por lo general ruidosos. Algunos ejemplos son la estimación de la profundidad de la anestesia, el análisis de las variaciones del ritmo cardíaco, el estudio de los cambios que se producen en la respiración durante el sueño y su relación con variaciones en la función cerebral, así como la conexión entre el pánico y anomalías respiratorias [71, 73].

En los últimos años, se han propuesto diversos índices derivados de la entropía con numerosas aplicaciones en el procesado de registros cardiorrespiratorios: entropía muestral [74, 75], entropía cruzada [76], entropía condicional [77], entropía multiescala [78, 79] o la entropía de símbolos [80, 81].

La entropía muestral fue descrita en el año 2000 por Richman and Moorman [82] con objeto de cuantificar la irregularidad en una serie temporal de datos. Una de las ventajas de la entropía muestral con respecto a la entropía aproximada es que elimina el sesgo causado por las autocomparaciones inherentes al algoritmo original, no se ve afectada por la longitud (número de muestras) del registro y su cálculo requiere un menor coste computacional. Dada la complejidad de las señales biológicas sobre las múltiples escalas temporales, la entropía multiescala se desarrolló como un método más robusto de medir la complejidad de la señal. La entropía condicional permite distinguir entre una repetición periódica del mismo patrón y una dinámica aperiódica, asociadas a un valor de entropía 0 y a un valor de entropía alto, respectivamente. Finalmente, la entropía de símbolos se deriva

de la dinámica simbólica, proporcionando una medida de irregularidad de una secuencia de datos a través del histograma de símbolos obtenidos como codificación de la serie original.

### **Medidas de variabilidad mediante representaciones gráficas**

Los más conocidos son los gráficos de Poincaré y los gráficos de diferencias de primer y de segundo orden, que permiten calcular, entre otras, la medida de la tendencia central (CTM) [83]. En el contexto del HRV, empleando estas representaciones gráficas, la serie de intervalos RR se transforma en un diagrama de dispersión, donde la distancia al origen de cada punto es proporcional a la diferencia entre intervalos RR consecutivos o separados un número de latidos determinado. De estos gráficos es posible extraer numerosos parámetros que permiten cuantificar la variabilidad de la señal original.

La forma en que se obtienen los diagramas de dispersión se basa en el análisis de ecuaciones caóticas, que permiten generar tanto las gráficas conocidas como representaciones de Poincaré como, de forma muy similar, las gráficas de diferencias de segundo orden [83]. Para la serie del intervalo RR, la ecuación de Poincaré representa cada intervalo RR en función de la duración del intervalo previo ( $RR_{n+1}$  vs.  $RR_n$ ), que como se ha indicado es una forma de medir gráficamente el grado de caos del sistema. Estas representaciones también se conocen como gráficas de diferencias de primer orden. Las gráficas de diferencias de segundo orden se obtienen como  $(RR_{n+2}-RR_{n+1})$  vs.  $(RR_{n+1}-RR_n)$ . Este tipo de gráficas centradas en torno al origen de coordenadas proporcionan una medida de la variabilidad de las series de datos, y son muy útiles en el modelado de sistemas biológicos como la hemodinámica y las variaciones en la frecuencia cardíaca, puesto que representan el grado teórico de caos del sistema [38, 83]. Proporcionan de forma visual y rápida información acerca de la dispersión (o variabilidad) de la serie de datos analizada, siendo una herramienta gráfica muy útil en el análisis de señales biomédicas.

Entre las medidas extraídas más habitualmente de estos gráficos se encuentran: la dispersión (entendida como la desviación estándar) de los puntos perpendiculares al eje

correspondiente a la línea identidad (SD1) y la dispersión de los puntos alineados al eje correspondiente a la línea identidad (SD2).

El CTM es otra de las medidas más conocidas que también se calcula en base a estas representaciones. Para ello, se selecciona una región circular de radio  $r$  en torno al origen, contando el número de puntos que caen en su interior y normalizando por el número total de puntos de la serie. El CTM toma valores entre 0 y 1, con los valores más grandes asociados a una menor variabilidad [75].

### **Análisis de fluctuaciones sin tendencias**

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) es una herramienta que permite estudiar las relaciones de escala y correlaciones presentes en series temporales. Inicialmente, DFA fue propuesto para detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN [84]. Al ser aplicado a cualquier tipo de serie temporal, como por ejemplo un registro biomédico, permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema [84]. DFA elimina las tendencias locales de la serie temporal, concentrándose en la información asociada a las variaciones a largo plazo y en las relaciones de escala existentes [85]. Es importante destacar que DFA es un método no lineal adecuado para el análisis de señales no estacionarias, lo que lo convierte en una excelente herramienta para caracterizar señales biomédicas. En el contexto del ECG y de las enfermedades respiratorias, esta técnica ya ha sido aplicada con anterioridad [86].

Básicamente, DFA estudia la dependencia de los cambios en las fluctuaciones con el tamaño del segmento definido para el estudio. Si la dependencia es de tipo exponencial, la escala del exponente es un indicador de la naturaleza de las fluctuaciones de la señal [85]. Bajo el enfoque de DFA, típicamente se construye un gráfico que representa las fluctuaciones de la serie temporal en función del tamaño del segmento, en la que será posible

identificar las distintas regiones de escalado. Entre las características más comunes de DFA están las pendientes en las regiones detectadas.

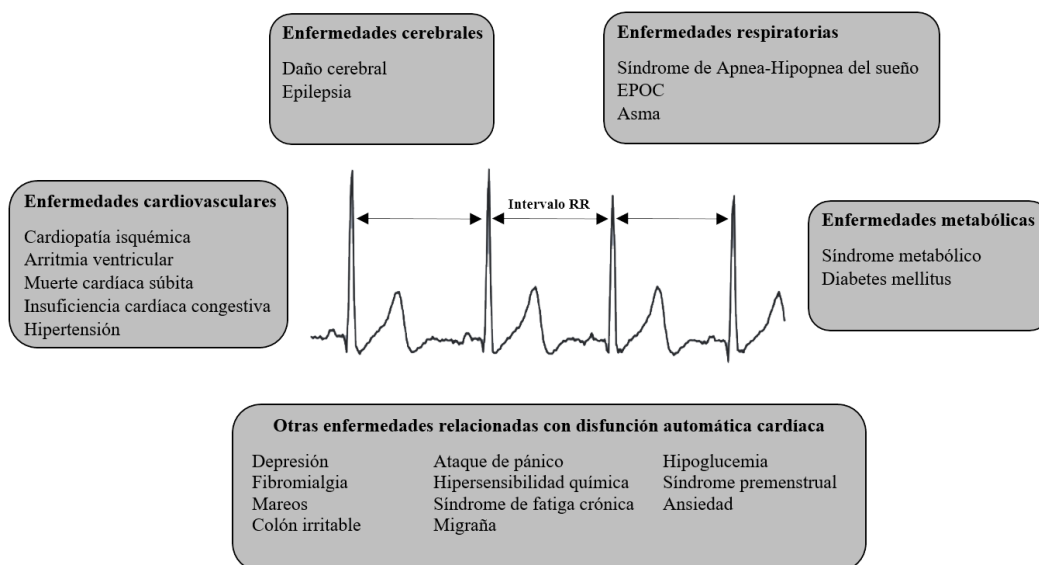
### **1.3.3. Utilidad clínica y significado**

Dado que la variabilidad del ritmo cardíaco refleja la modulación del SNA sobre el sistema cardiovascular, no es de extrañar que exista gran interés por encontrar utilidad en las aplicaciones que puedan estar asociadas a evaluar el estado de este sistema [87].

La variabilidad del ritmo cardíaco a través de la señal HRV puede proporcionar, entre otras, una herramienta para estratificar o evaluar la mortalidad en pacientes con enfermedades cardíacas [88, 89], así como proporcionar información pronóstica en múltiples enfermedades, habiéndose estudiado ampliamente en pacientes con enfermedades cardíacas [90, 91]. La variabilidad del ritmo cardíaco también se ha propuesto para la predicción de arritmias malignas tras un infarto, así como para el pronóstico de muerte cardíaca súbita.

Por otra parte, la propia afectación del sistema nervioso autónomo se puede medir con un análisis de variabilidad del ritmo cardíaco. Por lo tanto, se ha aplicado también al diagnóstico de neuropatías, especialmente en diabéticos.

Su utilización se ha descrito en patologías tan diversas como enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión, situaciones emocionales, patología muscular, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades sépticas, así como en diferentes situaciones clínicas que incluyen su uso en la unidad de cuidados intensivos [92]. La Figura 4 muestra un esquema con las principales patologías que influyen en la dinámica cardiovascular y que, por tanto, pueden ser estudiadas a través del análisis de la señal HRV. A pesar de todos estos elementos favorables, no se ha conseguido su introducción en la práctica clínica. En los últimos años ha adquirido especial interés para valorar la respuesta cardíaca al entrenamiento o a la propia competición en deportistas.



**Figura 4.** Algunas de las principales patologías que afectan a la dinámica del ECG. Ilustración modificada de [92].

Por otra parte, apenas se ha estudiado su utilidad clínica y significado en el ámbito de la patología respiratoria. En la presente Tesis Doctoral se propone estudiar las implicaciones de dos enfermedades que se caracterizan por un incremento de la actividad simpática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), y su asociación sobre la modulación del ritmo cardíaco durante el sueño.

El sueño es un fenómeno complejo en el que el sistema cardiovascular se ve fuertemente afectado por la etapa del sueño. De hecho, de N1 a N3, la etapa de mayor sincronización neural, se observa una disminución gradual en la FC, la PA y la MSNA, con valores mínimos alcanzados durante la fase de sueño profundo (N3) [93]. Sin embargo, el sueño REM se caracteriza por un comportamiento opuesto, con una especie de "activación" del sistema cardiovascular en niveles a veces más altos que la vigilia. Por lo tanto, la transición de NREM a REM está acompañada por un aumento significativo de la FC, la PA y MSNA, y, lo que es más interesante, no es estable ya que presenta fluctuaciones continuas

del sistema cardiovascular, sugiriendo que el control cardiovascular es muy complejo y que se ve influenciado por varios factores durante esta etapa del sueño [86, 93].

Según los cambios en la FC, PA y MSNA, la transición de la vigilia al sueño NREM se asocia con un aumento gradual en la modulación parasimpática, expresada por un aumento del componente HF y una disminución del componente LF de la HRV [94, 95].

Por el contrario, desde el sueño NREM hasta el sueño REM, existe una reducción significativa en la variabilidad del ritmo cardiaco total junto con un cambio del equilibrio simpático-vagal hacia una supresión vagal y un posible predominio simpático [96–98].

Se ha sugerido que el grado de aumento de la modulación simpática durante el sueño REM depende de la etapa de sueño previa, con valores significativamente más altos de relación LF/HF durante la etapa N2 que precede al sueño REM en comparación con la etapa N2 que precede a N3, lo que apoya la hipótesis de que el control autónomo varía no solo de acuerdo con la etapa de sueño sino también en relación con las etapas anteriores y siguientes [95].

En cuanto al ciclo de sueño, el sueño REM al final de la noche se caracteriza por un aumento de la modulación simpática en comparación con el sueño REM que se produce durante la primera parte de la noche. Desde un punto de vista clínico, este hecho puede ser un vínculo potencial entre el aumento del impulso simpático, el sueño REM y la incidencia de eventos cardiovasculares en la madrugada [99–101].

Además del análisis clásico de los cambios en la señal HRV, la aplicación de medidas no lineales derivadas de la entropía revelaron cambios importantes de la complejidad cardiovascular autonómica en cada etapa del sueño. El sueño NREM se caracteriza por un aumento de la entropía muestral, mientras que durante el sueño REM se han informado resultados controvertidos, desde un aumento de la entropía aproximada hasta una disminución de la entropía muestral [102, 103]. Un estudio reciente realizado por Viola et al., mostró que tanto la entropía condicional como la entropía de Shannon fueron significativamente más bajas durante el sueño REM en comparación con el NREM [104],

siendo esta reducción más evidente en personas de edad avanzada. Estos datos sugirieron la hipótesis de que, en personas de edad avanzada, el sueño REM más que el sueño NREM podría considerarse una etapa de complejidad reducida del control cardiovascular, por lo tanto, una etapa de riesgo cardiovascular potencialmente mayor.

El sueño NREM no es un fenómeno estable. Está marcado por la aparición de despertares que representan episodios transitorios de activación cortical y autonómica. Durante el sueño NREM, aparecen fluctuaciones pseudo-rítmicas que se repiten cada 20–40 s. Este ritmo de excitación/activación, definido bajo el término de patrón alterno cíclico (PAC) representa una condición de inestabilidad de excitación sostenida.

El PAC se alterna con las fases de sueño estable (patrones NPAC). Diferentes estudios han demostrado que el PAC y NPAC están acompañados por cambios significativos en las características de la HRV, tanto en adultos como en niños [105–107]. En particular, durante una fase PAC de inestabilidad es posible observar un aumento de la actividad en LF y de la relación LF/HF, lo que sugiere que durante la inestabilidad de la excitación el equilibrio simpático-vagal se desplaza hacia un predominio simpático.

#### **1.4. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño**

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la presencia de periodos repetitivos de colapso de la vía aérea superior durante el sueño. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), define el SAHS como un cuadro caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior, que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxígeno y despertares transitorios (no conscientes) que dan lugar a un sueño no reparador [108].



Su prevalencia de forma global se ha incrementado en las últimas décadas, fundamentalmente en relación con el impacto de la obesidad. Una reciente actualización de la cohorte de Wisconsin estimaba una prevalencia del 14% en varones y del 5% en mujeres entre 30 y 70 años [109].

Los pacientes con SAHS presentan una gran constelación de síntomas, tanto diurnos como nocturnos, entre los que destacan ronquidos y apneas nocturnas, somnolencia excesiva diurna, cansancio matutino, cefalea, trastornos de ansiedad y depresión, así como un deterioro de las funciones cognitivas.

Las repercusiones de la presencia de apneas durante el sueño son múltiples, tanto a corto como a largo plazo, entre las que se incluyen una mayor siniestralidad, tanto laboral como de accidentes de tráfico, alteración de la calidad de vida y de la calidad de sueño [109]. A largo plazo, destaca la aparición de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, fundamentalmente en relación con la presencia de un SAHS de carácter severo [110]. Todo ello ha contribuido de forma notable a considerar al SAHS como un problema sociosanitario.

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHS no son bien conocidos y probablemente tengan un origen multifactorial, donde interaccionan tanto factores anatómicos como funcionales. El SAHS se caracteriza por episodios repetitivos a lo largo de la noche de ausencia total o parcial de flujo aéreo. El fenómeno más importante es el colapso de la vía aérea superior, que se produciría como consecuencia de un desequilibrio de fuerzas entre las que tienden a cerrarla y las que la mantienen abierta. Se acepta que existen factores que tienden a cerrar la luz de la VAS secundarios a una deficiencia en sus reflejos, en los centros respiratorios o en la propia musculatura de la VAS, causando los diferentes eventos respiratorios y los trastornos fisiopatológicos y biológicos secundarios, para los que se ha sugerido una base genética y ambiental.

Los mecanismos responsables de la asociación entre las apneas y las enfermedades cardiovasculares no están bien establecidos. La existencia de eventos respiratorios se asocia

con grados variables de hipoxemia, hipercapnia, variaciones de la presión intratorácica, activación simpática y presencia de arousals, que van a conducir a la existencia de fragmentación del sueño. Se ha descrito que la presencia de un incremento de la actividad simpática, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la inflamación también pueden contribuir a esta relación. Las implicaciones de los cambios autonómicos como responsables de la asociación entre SAHS y enfermedad cardiovascular ya aparecen en la literatura en los años 90 [110].

En sujetos normales, la presión arterial sistémica disminuye aproximadamente un 15% durante el sueño y las reducciones más importantes se producen durante las fases 3 y 4. Un fenómeno similar se produce en la frecuencia cardíaca, en la actividad del sistema nervioso autónomo y en las resistencias vasculares, todo ello conduciendo a un estado de “reposo hemodinámico” marcado por una disminución del gasto cardíaco [111].

El SNA desempeña un papel clave en la fisiología del sueño, cuya regulación modula las funciones cardiovasculares durante el inicio del sueño y la transición a diferentes etapas del sueño. La disminución paralela de la influencia del sistema nervioso simpático y de la hipoventilación central respiratoria está posiblemente ligada a las conexiones en el tronco cerebral de neuronas simpáticas que intervienen en el control respiratorio y cardiovascular. Por el contrario, durante el sueño REM se produce un incremento en la actividad del sistema nervioso autónomo, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, cuya actividad se sitúa en un nivel similar al de la vigilia. Por tanto, en la fase REM se produce una disociación entre el control respiratorio y el vascular.

Durante las apneas, la hipoxemia-hipercapnia estimula los quimiorreceptores y la ausencia de respiración bloquea las aferencias inhibitorias simpáticas procedentes del tórax. Ambos mecanismos aumentan la descarga simpática que a su vez es responsable de un fenómeno de vasoconstricción generalizada, aumento de la presión arterial e incremento del consumo miocárdico de oxígeno. La obstrucción de la vía aérea superior induce un esfuerzo inspiratorio ineficaz. Se generan entonces presiones intratorácicas muy negativas

que aumentan la presión transmural del ventrículo izquierdo y el retorno venoso al corazón derecho.

Los episodios repetitivos de desoxigenación y reoxigenación inducen la producción excesiva de radicales libres de oxígeno, citoquinas proinflamatorias, células inflamatorias circulantes, proteína C-reactiva y moléculas de adhesión endotelial. Estos cambios promueven lesión endotelial generalizada y favorecen el desarrollo de aterosclerosis. De forma independiente al grado de obesidad los pacientes con SAHS muestran elevada resistencia a la insulina circulante y mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Los pacientes con SAHS muestran un importante incremento de la actividad simpática, tanto durante el día como en el sueño.

El sueño conlleva cambios en la FC, especialmente al inicio del mismo. En sujetos sanos, la FC presenta fluctuaciones complejas, tendiendo a disminuir durante el sueño, especialmente en la fase no REM. Desde las descripciones iniciales de los eventos respiratorios nocturnos en pacientes con SAHS, se conoce que dichos eventos se acompañan de variaciones cíclicas de la FC [112]. En pacientes con SAHS la presencia de una apnea produce inicialmente una relativa bradicardia y vasodilatación, secuencia a la activación parasimpática, seguida por un incremento de la frecuencia cardiaca al final del episodio apneico [113]. Este fenómeno se explicaría porque la actividad simpática neural se incrementa durante el episodio de apnea, alcanzando su pico máximo al final de la misma. El incremento de la actividad simpática sería consecuencia de la hipoxia e hipercapnia secuentes a la existencia de apneas [114]. De igual forma, tanto la presión arterial como la FC disminuyen durante la apnea, para elevarse al reiniciarse la respiración [115]. Este fenómeno explicaría la existencia de una variabilidad del ritmo cardiaco que se mostraría en la señal de HRV.

Para Zwillich et al., la bradicardia es un fenómeno frecuente en las apneas, siendo su duración y el incremento de la desaturación de la oxihemoglobina los factores determinantes para su aparición [116]. Guilleminault et al. encuentran una estrecha relación

entre la duración de las apneas y los fenómenos de braditaquicardia [112]. Otros autores confieren, sin embargo, gran importancia a la presencia de arousals. Haba-Rubio et al. encuentran que las variaciones de la FC y de la onda pletismográfica de pulso no difieren con respecto al tipo de apnea, sino con respecto a la duración de los arousals asociados a dichos cambios [113]. De igual forma, Guilleminault et al. describen que, en pacientes con síndrome de resistencia de la vía aérea superior, la presencia de apneas que se acompañan de arousals van a tener un mayor efecto taquicardizante, incluso aunque sólo presenten una ligera disminución de la saturación de oxihemoglobina [112].

Aunque la respuesta de la FC a la presencia de apneas obstructivas puede ser variable, habitualmente se considera que los pacientes con SAHS presentan un patrón característico de bradi-taquicardia durante el sueño [112, 117, 118]. Estos cambios en la FC parecen depender de una alteración del SNA y del flujo aéreo. En este sentido, las modificaciones del ritmo cardiaco se han considerado como un marcador de los arousals autonómicos en pacientes con SAHS.

En el contexto del SAHS, el estudio de la HRV se ha empleado para evaluar la hiperactividad simpática, para diferenciar los estados de vigilia/sueño, como método de ayuda al diagnóstico o como respuesta al tratamiento con CPAP. Dado que el ECG es una de las señales que habitualmente se registran durante el estudio polisomnográfico, la mayoría de los estudios solamente hacen referencia al comportamiento nocturno de la HRV. En la PSG, el registro estándar de la actividad cardiaca se realiza mediante una modificación de la derivación II, colocándose un electrodo justo por debajo de la clavícula derecha y el otro en el hemitórax izquierdo, a nivel de la séptima costilla. Este posicionamiento de carácter triangular minimiza los artefactos del tórax y de la actividad muscular de los brazos. El ECG es utilizado en la PSG nocturna para registrar las posibles arritmias que aparezcan como consecuencia de los eventos respiratorios que presente el paciente. El análisis que se puede realizar es escaso, a excepción de la detección de latidos ectópicos. Dentro de los

parámetros recomendados habitualmente para su análisis son la FC media durante el sueño y las FC máxima y mínima, así como la detección de arritmias [119, 120].

#### **1.4.1. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en el diagnóstico del SAHS**

Siempre ha habido un gran interés en el análisis de las señales biomédicas como métodos de ayuda en la toma de decisiones clínicas, fundamentalmente en el área diagnóstica, especialmente dirigidos hacia la búsqueda de técnicas simplificadas para el diagnóstico del SAHS. Tanto la señal de HRV extraída del ECG como la señal de PRV procedente de la púxioximetría han sido empleadas como métodos de ayuda al diagnóstico en pacientes con sospecha de SAHS [121], bien de forma asilada o de forma conjunta con otras variables, como por ejemplo diferentes índices extraídos de la señal de SpO<sub>2</sub> [122].

La aproximación al diagnóstico del SAHS se ha realizado bajo distintos aspectos, tanto en lo que se refiere a los procedimientos utilizados (simplificación/*screening*) como a los diversos puntos de corte del IAH para establecer el diagnóstico de SAHS. Así, algunos autores como Chazal et al. han empleado la transformada rápida de Fourier para la detección y clasificación de las apneas y para la búsqueda de índices espectrales de control autonómico en pacientes con SAHS [123].

Shiomi et al., en uno de los primeros estudios sobre el análisis espectral en HRV, encuentran en pacientes diagnosticados de SAHS, que el componente de muy baja frecuencia (0.008-0.04Hz) aparecía elevado y que coincidía con los períodos de apnea [124]. Además, tras tratamiento con prótesis solamente se producían disminuciones en esta banda, mientras que no había cambios en el resto. Bates et al., utilizando métodos de análisis espectral y tiempo-frecuencia, evalúan la utilidad del análisis del ECG para el diagnóstico de SAHS, si bien su estudio incluía únicamente dos pacientes, de los cuales uno de ellos tenía un SAHS [125]. Este estudio encuentra diferencias entre ambos pacientes en la banda de muy baja frecuencia, lo que podría ser de ayuda para el diagnóstico de SAHS. Estos datos fueron confirmados posteriormente por otros autores. Así, Roche et al. encontraron que la

potencia en la banda espectral VLF es un importante predictor de la presencia de apneas obstructivas del sueño [126]. Zamarrón et al. también identifican visualmente, tras aplicar la transformada de Fourier al registro pulsioximétrico nocturno, la existencia de un pico en la banda VLF [127]. En esta misma línea de investigación, Roche et al. evalúan la utilidad del incremento del pico en VLF en la ayuda al diagnóstico de SAHS. Para un punto de corte de  $>3.2\%$  y un SAHS de IAH  $>10$  eventos/h, obtuvo una sensibilidad del  $78.1\%$  y una especificidad del  $70.4\%$  [126]. Para un IAH  $>30$  eventos/h, la sensibilidad fue del  $90\%$ , pero la especificidad descendió hasta el  $59.5\%$ . En este estudio se evidenciaba una relación entre el IAH y la potencia en VLF.

Otros autores han empleado índices en el dominio del tiempo [128, 129], registrando los valores en segmentos cortos tanto diurnos como nocturnos, obteniendo una sensibilidad del  $90\%$ , pero una modesta especificidad. Es fundamental tener en cuenta, que inicialmente estos cálculos no estaban estandarizados, si bien posteriormente fueron introducidos de forma sistemática en los registros de Holter.

Roche et al., en 147 pacientes con SAHS en base a un IAH  $>10$  eventos/h, reportan una precisión diagnóstica del  $69.3\%$ , con un par sensibilidad-especificidad de  $64.2\%-75.6\%$ , respectivamente [129]. Ravelo-García et al., en una población de estudio compuesta por 97 pacientes y utilizando regresión logística como clasificador, obtiene una sensibilidad del  $88.7\%$ , especificidad del  $82.9\%$  y precisión diagnóstica del  $86.6\%$  [130].

Hossen et al., encuentran la relación VLF/LF como la mejor indicadora de la presencia de SAHS [131]. Otros autores han utilizado modelos autorregresivos. Así, Méndez et al., utiliza dicho algoritmo en conjunción con la utilización de dos modelos clasificatorios basados en redes neuronales, que fueron aplicadas sobre los 50 registros procedentes de la base de datos Physionet [132]. Los autores concluyeron que este método podría ser de fácil aplicación de forma comercial como método de selección de pacientes.

Recientemente, Salsone et al. han tratado de evaluar la existencia de diferencias en pacientes con SAHS entre el registro de HRV diurno y nocturno [133]. Estos autores han

estudiado 29 pacientes con SAHS y 18 controles de la misma edad y sexo. En pacientes con SAHS, los valores de potencia en las bandas LF y HF fueron mayores durante la noche. La relación HF noche/día discriminó adecuadamente entre los pacientes con SAHS y los del grupo control.

Aunque la gran mayoría de los estudios han utilizado análisis en el dominio del tiempo, análisis espectral [86, 134] o ambos [135], también se han empleado métodos no lineales, debido al posible comportamiento caótico del corazón [136], bien de carácter gráfico (gráficos de Poincaré, diagramas de dispersión de segundo orden) o algoritmos matemáticos como la dimensión fractal, el exponente de Lyapunov o la entropía muestral [74]. En este sentido, Gutiérrez-Tobal et al. realizan un estudio comparativo entre el análisis espectral en el dominio de la frecuencia mediante la entropía espectral y el análisis no lineal en el dominio del tiempo empleando la entropía multiescala, utilizando como clasificador un modelo de regresión logística [79]. En dicho estudio se incluyeron 188 pacientes con sospecha diagnóstica moderada-alta de presentar un SAHS. Los mejores resultados se obtuvieron discriminado por sexo, en el grupo de mujeres, alcanzando una precisión del 85.2% y un área bajo la curva ROC de 0.95.

Otros autores han aplicado métodos de análisis no lineal al registro de frecuencia de pulso como método de ayuda al diagnóstico del SAHS. Zamarrón et al., utilizando como medida de irregularidad la entropía aproximada, alcanzan una sensibilidad del 71.2% y una especificidad del 78.9% [47]. De forma similar, del Campo et al. describen que la utilización del CTM como medida no lineal de variabilidad aplicada al registro nocturno de frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría en pacientes con sospecha de SAHS, alcanzaba una sensibilidad del 69.3%, una especificidad del 77.6% y una precisión diagnóstica del 72.7% [28].

### **1.4.2. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con SAHS**

Los episodios repetitivos de apneas tienen importantes consecuencias hemodinámicas y cardiovasculares. Los sujetos con SASH suelen tener una FC y una presión arterial (PA) más elevadas en reposo [137]. Durante los eventos apneicos típicos del SAHS, la inhibición fisiológica de la actividad simpática se ve afectada, lo que provoca una activación simpática significativa que es responsable del aumento de la PA y de los cambios en la FC. La actividad simpática es más alta al final de una apnea, momento en el que la hipoxia y la hipercapnia alcanzan sus niveles máximos: después de la reapertura de las vías respiratorias superiores, es posible observar un gran aumento en la presión sanguínea, que activa el control barorreflejo e induce una retirada temporal de la hiperactividad simpática [138].

Diversos estudios han evaluado los cambios en la distribución espectral de potencia de la señal de HRV en estos pacientes con respecto a un grupo control sano o analizando diferencias entre episodios apneicos y no apneicos durante la noche. En un estudio reciente, Milagro et al. valoran si la disfunción autonómica incrementa el riesgo cardiovascular en pacientes con SAHS, dado que ambas condiciones se caracterizan por presentar un incremento de la actividad simpática [139]. El estudio se realiza en 199 sujetos, procedente de dos bases de datos distintas, teniendo en cuenta la fase del sueño (REM y no REM), presencia de episodios con apnea y la influencia del patrón respiratorio. Los autores evidencian una disminución de la predominancia simpática, tanto en el grupo de pacientes con ambas situaciones (enfermedad cardiovascular y SAHS) como en los pacientes con SAHS que acaban desarrollando enfermedad cardiovascular. En este estudio, en el balance simpático-vagal predomina el componente parasimpático, incrementándose en fase REM, mientras que en pacientes con episodios apneicos hay un incremento de la actividad simpática, aunque menor en pacientes con comorbilidad. Oh et al., en un estudio publicado recientemente, evalúan el efecto de la presencia de apnea en fase REM sobre la modulación cardiaca, comparando los pacientes en función de si presentaban o no un IAH mayor de 15



eventos/h [140]. Estos autores realizan un análisis de la señal de HRV tanto en el dominio del tiempo como espectral, no evidenciando una mayor disfunción autonómica en fase REM en ninguno de los enfoques. Por el contrario, sí observaron un mayor predominio de la actividad simpática de los pacientes con SAHS con respecto al grupo control, tanto en la fase de despierto como en la fase 2 del sueño, así como una disminución de la potencia espectral en la banda de altas frecuencias.

Estudios anteriores ya destacaban que el análisis de la HRV durante el día en pacientes con SAHS moderado-a-severo permitía identificar un aumento de la modulación simpática cardíaca en comparación con los pacientes diagnosticados de SAHS leve y los controles [141]. En comparación con los controles, los sujetos con SAHS se caracterizan por una variabilidad global de la HRV más baja y un posible cambio del equilibrio simpático-vagal hacia un predominio simpático y una reducción vagal, como lo demuestra el aumento del componente LF y la relación LF/HF, así como una clara disminución de la componente HF, ya sea durante la vigilia [138, 142, 143], como durante la noche [124, 137].

Es importante destacar que la señal de HRV tiene una limitación en su aplicación en los estudios del sueño en pacientes con SAHS. El análisis del registro nocturno de HRV durante el sueño está limitado por la presencia de los propios eventos apneicos, movimientos de piernas o despertares repetitivos, que modifican artificialmente el análisis de la variabilidad, introduciendo un “ruido biológico rítmico” (pseudo-periodicidad de los recurrentes eventos de apnea) capaz de alterar la modulación autonómica cardiovascular. Este problema se observó en estudios en los que encontraron que un IAH mayor se asociaba con una modulación vagal más alta durante el sueño NREM [144] y, a diferencia de lo que cabría esperar, en pacientes con SAHS grave, donde se observó una disminución en la regulación simpática durante el sueño REM [134].

Sin embargo, Narkiewitc et al. [138, 141] no sólo describen una mayor frecuencia cardíaca y una disminución de la varianza RR en pacientes diagnosticados con SAHS moderado-severo, sino que también lo describen en pacientes con SAHS leve. Con respecto

al análisis espectral, estos autores encuentran un incremento de potencia en la banda LF, incremento de la relación LF/HF y disminución en la banda HF con respecto a los pacientes con SAHS leve y con los controles.

Diversos estudios han descrito una asociación entre los cambios en la señal HRV y la severidad del SAHS cuantificada mediante el IAH [145]. Lado et al. evalúan el comportamiento espectral de la HRV en pacientes con SAHS en función de la presencia o no de eventos apnéicos, evidenciando diferencias significativas entre pacientes con SAHS y controles independientemente de la presencia de apneas [146]. En este estudio no se hace referencia a la relación LF/HF. Por el contrario, Zheng et al. evalúan un aspecto poco estudiado en la literatura relacionada con la interacción entre la actividad simpática y parasimpática en pacientes con SAHS, aplicando la entropía de transferencia y la información mutua sobre los registros de HRV de la base de datos de *Physionet* [147].

Palma et al. evalúan dos fenotipos de pacientes en función de la hipoxemia nocturna en grupos pareados en severidad del SAHS, observando mayor actividad simpática medida por la potencia en LF y la relación LF/HF, lo que podría apoyar el papel de la hipoxia con una alteración de la actividad del SNA [148].

### **1.4.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y el tratamiento del SAHS**

El tratamiento de elección del SAHS es la aplicación de una presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). El tratamiento con CPAP reduce significativamente la presión arterial [149], los marcadores inflamatorios, la resistencia a la insulina [150] y los factores de coagulación [151], reportándose una reducción de la morbimortalidad por causa cardiovascular [152].

La CPAP ha mostrado su acción sobre la modulación de la actividad cardíaca. Incluso el tratamiento con CPAP durante una sola noche ha mostrado ser capaz de modificar los patrones de la HRV, con una reducción de la modulación simpática y una mejora del

control barorreflejo [153, 154]. Además, se ha descrito una reducción de la componente LF y del ratio LF/HF, que probablemente esté relacionada con una mejora de las respuestas quimiorrefleja y barorrefleja [128, 155]. Además, se ha descrito que la CPAP a largo plazo (tratamiento de 2 años) puede mejorar el acoplamiento entre la modulación parasimpática y el sueño de onda delta [156], lo que sugiere un efecto positivo de esta terapia en oscilaciones tanto centrales como periféricas. Salsone et al., analiza el comportamiento de la CPAP sobre el índice de actividad parasimpática y simpática (relación entre la actividad diurna/nocturna) en un grupo reducido de pacientes, evidenciando que el tratamiento con CPAP a corto plazo reduce ambos índices con respecto a su valor basal, fundamentalmente la actividad parasimpática [133]. Este descenso se correlaciona con la disminución del IAH tras el tratamiento. Por otra parte, en un reciente meta-análisis se concluye que el tratamiento a largo plazo con CPAP puede reducir los valores de LF y HF en pacientes con SAHS [157]. Diversos autores han estudiado el efecto del tratamiento en distintos plazos [158–160]. Así, Nastalek et al. evalúan el impacto del tratamiento con CPAP a los tres meses en 39 pacientes con SAHS moderado-severo, encontrando una normalización de los índices en el tiempo y en la banda HF, aunque no en el resto de parámetros [159].

## **1.5. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación obstructiva del flujo aéreo persistente y progresiva, que no es completamente reversible, como consecuencia de una respuesta inflamatoria anormal de la vía aérea y del tejido pulmonar debido a partículas nocivas y gases [161].

A pesar de ser una condición prevenible y tratable, la EPOC es actualmente una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. De acuerdo con estudios recientes, la EPOC es la tercera causa de muerte entre los adultos mayores de 40 años [162]

y ocupa el octavo lugar entre las condiciones que causan discapacidad a nivel mundial [163], lo que la convierte en un importante problema de salud a nivel mundial.

En España, estudios epidemiológicos recientes muestran que la prevalencia de la enfermedad en la población entre 40 y 80 años se sitúa alrededor del 10.2% [164]. Además, la EPOC es una de las patologías que causan mayor número de re-hospitalizaciones a causa de las agudizaciones recurrentes en un porcentaje elevado de estos pacientes.

Los pacientes con EPOC presentan frecuentemente enfermedades cardiovasculares. Concretamente, en pacientes con EPOC, la presencia de hipoxemia, hipercapnia, obstrucción crónica al flujo aéreo, inflamación crónica y ciertos medicamentos pueden tener implicaciones sobre la modulación cardíaca [165], lo que se ha relacionado con una mayor morbimortalidad cardiovascular.

Los pacientes con EPOC muestran una reducción diurna de la HRV y de la FC en comparación con los sujetos sanos, con un incremento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática, lo que da lugar a una alteración del balance simpático-vagal [166–170]. Los mecanismos que conducen a una alteración autonómica en estos pacientes no están claramente establecidos. Probablemente, tenga un carácter multifactorial, atribuyéndose a un incremento de la actividad de los quimiorreceptores periféricos, estrés oxidativo y a la propia hiperinsuflación pulmonar [171]. Se ha descrito una asociación entre la calidad de vida y la variabilidad de la HRV en pacientes con EPOC [172], especialmente en relación con la actividad parasimpática.

El análisis del comportamiento de la señal de HRV en pacientes con EPOC se ha realizado en muy diferentes situaciones. La mayoría de los estudios que tratan de caracterizar la HRV están realizados en un número pequeño de pacientes, lo que les confiere una limitada capacidad de generalización de los resultados [173], realizándose, además, en condiciones muy determinadas y controladas: esfuerzo, cambios posturales, como respuesta al tratamiento mediante entrenamiento físico [174] o rehabilitación [175]. En la mayoría de

los estudios, el registro del ritmo cardiaco se ha realizado durante el día, pero apenas se han realizado estudios durante el sueño.

Mendes et al. evalúan la señal de HRV tras la realización de una maniobra de espirometría forzada, evidenciando que no hay modificaciones significativas, aunque sí se aprecian en la FC a lo largo de la inspiración y la espiración [176].

Diversos aspectos de los cambios en la HRV han sido estudiados en relación con la EPOC. Así, en relación con la posible asociación entre la severidad de la función pulmonar y la variabilidad del ritmo cardiaco, Camillo et al. evalúan la asociación entre la HRV y la severidad de la función pulmonar en 31 pacientes con EPOC [174]. No se evidenciaron cambios significativos en términos del índice de BODE (probabilidad de ingreso hospitalario/mortalidad en EPOC), pero si se encontró que la HRV se relacionaba con una peor calidad de vida, así como con el nivel de actividad física y la disfunción muscular. Ricci-Vitor et al. estudiaron 49 pacientes diagnosticados de EPOC, durante el día y en reposo, con respecto a un grupo control, utilizando para el análisis de HRV índices en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y diagramas de Poincaré [177]. Los autores no encontraron diferencias significativas entre grupos de gravedad en términos de la severidad de la obstrucción.

Van Gestel et al. evaluaron la asociación de la HRV con la calidad de vida en 60 pacientes, encontrando una relación entre la puntuación total obtenida en el cuestionario de calidad de vida y los índices derivados de la señal HRV, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia asociados a la actividad parasimpática [172]. Estos autores concluyen que existe una asociación independiente entre la actividad parasimpática y la calidad de vida. Zamarrón et al. estudiaron las variaciones del ritmo cardiaco en pacientes con EPOC de carácter grave y fenotipo agudizador que son incluidos en un programa de telemonitorización domiciliaria [165]. Los autores evidenciaron que los pacientes que no presentaban agudización en el seguimiento mostraban valores superiores en la banda HF

con respecto a un grupo control. Los pacientes que presentaban exacerbaciones mostraban un mayor incremento en las bandas HF, LF y en la relación LF/HF.

Algunos autores han tratado de predecir hospitalización tras presentar un cuadro de agudización. Tseng et al. incluyeron en un estudio reciente a 33 pacientes diagnosticados de EPOC, registrándose la HRV en la hora previa al inicio del tratamiento y a las 24 horas del mismo [178]. En todos ellos se produjo un incremento de los valores de LF y HF tras tratamiento, produciéndose una disminución de la relación LF/HF. De todos ellos, 15 tuvieron una buena respuesta al tratamiento y no precisaron ingreso hospitalario. Los autores concluyen que un incremento de potencia en la banda HF  $>7$  (unidades normalizadas) estaría asociado a un ingreso hospitalario, lo que podría ser de utilidad para estratificar a los pacientes que acuden a urgencias por agudización de EPOC.

Bedard et al., en un estudio sobre 41 pacientes a los que se registra la actividad durante 23 horas, evidenciaron una reducción de la relación LF/HF sin diferencias significativas en dichas bandas [179].

Diversos autores han aplicado un enfoque no lineal para analizar los cambios en la señal HRV en pacientes con EPOC. Los métodos de análisis no lineal empleados han sido diversos: DFA [180], gráficos de Poincaré [181], entropía aproximada [182], reconstrucción de la fase [183–185] o gráficos de recurrencias (*recurrence plots*) [186].

Carvalho et al., utilizando diagramas de Poincaré, encontraron una mayor dispersión en los registros HRV de pacientes con EPOC, lo que sugiere una disminución de la variabilidad de la señal [181]. En un estudio similar, este mismo equipo compara la HRV en reposo de 15 sujetos con EPOC frente a 15 controles, utilizando índices en el dominio del tiempo, de la frecuencia y análisis fractal [180]. Los autores evidenciaron una pérdida de la respuesta caótica (disminución de la correlación fractal), encontrando en los índices de HRV convencionales una reducción de la actividad simpática y parasimpática con respecto a al grupo control.

Caliskan et al. han estudiado recientemente 16 pacientes varones diagnosticados de EPOC moderada y severa, en los que se extraen diversas medidas no lineales de un registro diurno de HRV de cinco minutos de duración y en reposo [187]: dimensión de correlación, exponente de Lyapunov, reconstrucción fase y entropía aproximada. Los autores no encuentran diferencias entre los grados de severidad de la EPOC en relación con los métodos empleados, pero sí con respecto a un grupo control. En un estudio caso-control, Borghi-Silva et al. evalúan el impacto del entrenamiento físico entre 6 y 12 semanas de duración sobre la HRV en pacientes con EPOC, evidenciando que la rehabilitación a las seis semanas mejora el balance autonómico cardíaco [182].

## **1.6. SAHS y EPOC. El síndrome overlap.**

El SAHS y la EPOC son dos enfermedades crónicas de bajo grado de inflamación, cuya asociación se ha denominado síndrome overlap [188]. Su prevalencia no es claramente conocida, si bien va a depender de la población estudiada. La asociación de las dos enfermedades está presente en alrededor del 0.5% al 1% de la población general [167]. En pacientes con EPOC, la prevalencia de SAHS es muy elevada. En un estudio epidemiológico reciente, Soler et al., evidencia una prevalencia del 65.9% en pacientes con EPOC moderada-severa que acuden a una consulta de rehabilitación [189]. Sin embargo, otros autores no han constatado esta elevada prevalencia [190]. Por su parte, la prevalencia de EPOC en individuos con SAHS es superior a su prevalencia en individuos que no presentan trastornos respiratorios del sueño [191].

Ambas entidades presentan en común diversos factores de riesgo, como son la obesidad, el tabaquismo, la hipoxemia y la inflamación crónica [192]. En pacientes con EPOC, la presencia concomitante de SAHS contribuye a un incremento de la inflamación y de la gravedad de la EPOC [193].

Está claramente establecido que tanto la EPOC como el SAHS asocian un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares [194]. Los mecanismos básicos que estarían en relación con un incremento del riesgo cardiovascular tanto en pacientes con SAHS como en EPOC, serían la inflamación, la disfunción endotelial vascular y el desarrollo de aterosclerosis [195]. Por otra parte, ambas entidades representan dos modelos distintos de hipoxia intermitente. Mientras que la EPOC se caracteriza por una hipoxemia basal crónica debido a una limitación permanente del flujo aéreo, los pacientes con SAHS muestran desaturaciones recurrentes que conducen a un patrón de hipoxemia intermitente durante la noche [196]. En pacientes que presentan ambas enfermedades, el patrón de desaturación intermitente se superpone a una hipoxemia basal patológica. En pacientes con síndrome overlap, las desaturaciones son más intensas y sostenidas que en cada una de las enfermedades por separado [197]. Este aspecto es de gran importancia, dado que la hipoxia intermitente ha demostrado activar las vías moleculares inflamatorias comparadas con la hipoxia permanente [198]. No está claramente establecido cuál de las dos formas de hipoxia promueven una mayor inflamación sistémica y remodelamiento vascular.

En un estudio reciente en el que se trata de evaluar el comportamiento respiratorio en pacientes con overlap frente a EPOC y SAHS, se reporta que la ventilación durante el sueño disminuye en todos ellos: 10% en el grupo control sano, 24% en EPOC, 21% en SAHS, mientras que en el grupo con síndrome overlap lo hace un 27%, no evidenciando una potenciación significativa de este efecto en pacientes con ambas entidades [199]. Ello se atribuye a que el estímulo neural se mantiene sin cambios con respecto al día: mientras que en EPOC disminuye en SAHS aumenta [200], lo que hace que haya un efecto compensatorio y que, de alguna forma, el SAHS sea un mecanismo protector en pacientes con EPOC.

La asociación de EPOC y SAHS conlleva un incremento de la mortalidad por eventos cardiovasculares [201, 202], así como un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Un estudio reciente evidencia que los pacientes con



EPOC presentan, frente a otros pacientes sin la enfermedad, un riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa de 1.5 y los pacientes con síndrome de overlap de 2.4, aunque entre ambos no hubo diferencias estadísticamente significativas [203]. En relación a la calidad de vida, tanto los pacientes con EPOC como con SAHS presentan una mala calidad de sueño y una mala calidad de vida [204].

El SAHS y la EPOC tienen un gran impacto en las manifestaciones sistémicas de los pacientes afectados, como un aumento en la actividad simpática durante el día, con un aumento en la FC en reposo y una disminución en la HRV, que puede llevar a una mayor morbilidad y mortalidad por otras enfermedades [167].

La coexistencia de la EPOC y el SAHS conduce a importantes consecuencias relacionadas con la asistencia sanitaria, principalmente en el contexto de la enfermedad cardiovascular [204, 205]. En el contexto del síndrome overlap, el análisis de los desequilibrios autonómicos vinculados con los estados de enfermedad a través del estudio de los cambios producidos en la señal HRV, también ha proporcionado información relevante en relación con la regulación cardíaca [167, 206].

Los pacientes que muestran simultáneamente ambas condiciones tienen desequilibrios en la modulación autonómica cardíaca, con mayor actividad simpática y menor actividad parasimpática, independientemente del grado de afectación pulmonar causa por la EPOC, en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico sólo de EPOC o de SAHS [196], lo que sugiere que la EPOC y el SAHS conduce a mayores deficiencias cardiovasculares, autonómicas y funcionales [206].

En un estudio reciente, Taranto-Montemurro et al. han comparado la variabilidad de la señal HRV diurna en 14 pacientes con SAHS severo y 40 pacientes con EPOC leve-moderada, de los cuales 14 presentaban ambas entidades [167]. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre pacientes con EPOC y SAHS utilizando índices de modulación cardíaca en el dominio del tiempo y de la frecuencia, aunque se evidenció que los pacientes con SAHS y EPOC presentaron un predominio simpático sobre el parasimpático medido mediante la relación LF/HF.

Otros autores han demostrado que la EPOC y el SAHS asociados determinan una hiperactividad parasimpática marcada en las vías respiratorias, así como broncoconstricción/vasoconstricción relacionada con la hipoxemia, entre otros efectos neurohumorales [191].

En consecuencia, tanto la GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) como la ATS (*American Thoracic Society*) destacan la necesidad de controlar el impacto de las distintas comórbilidades en pacientes con diagnóstico de EPOC, especialmente los trastornos respiratorios relacionados con el sueño [161, 207, 208]. Sin embargo, todavía es necesario continuar con una mayor investigación sobre cuál es el efecto combinado de ambas enfermedades respiratorias en la dinámica de la HRV, particularmente durante las horas de sueño que es cuando surgen los acontecimientos apneicos.

Por otra parte, medidas no lineales como la entropía ya han sido utilizadas anteriormente para analizar señales cardiorrespiratorias en el contexto del SAHS [74, 75, 79] y de la EPOC [169, 185, 209]. Sin embargo, pocos estudios han utilizado medidas no lineales para evaluar los cambios en la HRV debido a la presencia simultánea de EPOC y SAHS [47, 206]. Zangrando et al. han estudiado el impacto de la gravedad de la EPOC y su asociación con el SAHS sobre la modulación autonómica cardíaca en un grupo 24 pacientes [206]. El estudio fue realizado en diferentes situaciones: cambios de posición, tras realizar una maniobra para inducir una arritmia sinusal respiratoria y, finalmente, tras realizar un test de la marcha. Los autores analizaron índices derivados de la señal HRV en el dominio del tiempo y de la frecuencia, así como métricas de análisis no lineal. En situación de reposo, los pacientes con síndrome overlap presentaron de forma significativa una mayor actividad simpática, así como una menor actividad parasimpática sin diferencias significativas, presentando de forma global un balance simpatico-vagal con predominio simpático más elevado. Por otra parte, estos autores evidenciaron que el CT90 durante el registro nocturno se asociaba a una marcada modulación parasimpática durante el ejercicio submáximo [206].

De forma similar, Wang et al. encontraron que la asociación de ambas enfermedades se relacionaba con valores de LF y LF/HF más elevados, así como mayores niveles de norepinefrina y epinefrina en orina con respecto a pacientes con EPOC, habiéndose atribuido a una mayor actividad simpática [193].

Kabbach et al. hace un estudio comparativo entre 16 pacientes con EPOC en fase estable y 16 pacientes previamente a una agudización [169]. La determinación se realizó de forma diurna y en reposo, utilizando análisis lineales convencionales y análisis no lineal mediante gráficos de Poincaré, entropía aproximada y entropía muestral. En el dominio del tiempo, los pacientes con agudización presentaron un mayor valor de RMSSD, es decir, mayor actividad simpática, así como mayores valores en las bandas HF y LF, no existiendo diferencias significativas con respecto al balance simpático/parasimpático. Con respecto a la entropía, se encontraron valores más bajos, tanto de la aproximada como de la muestral. En base a estos hallazgos, los autores concluyeron que la exacerbación de la EPOC se acompaña de una mayor actividad parasimpática.



## 2. HIPÓTESIS

El sistema cardiaco, en términos generales, puede considerarse como un sistema dinámico, no lineal y de carácter no estacionario.

La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se realiza habitualmente utilizando medidas en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia, tales como la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN), el valor cuadrático medio de las diferencias sucesivas (RMSSD) y la potencia espectral en las bandas de baja frecuencia y en las bandas de alta frecuencia de la serie temporal RR [52]. Sin embargo, los métodos convencionales se ven afectados por las no linealidades y la no estacionariedad comúnmente presentes en los sistemas biológicos, evitando que los análisis a largo plazo se realicen de una forma correcta.

Los métodos de análisis no lineal han demostrado poder superar estos inconvenientes, proporcionando información esencial y complementaria sobre la dinámica de las series fisiológicas temporales.

Entre los métodos no lineales, la entropía es probablemente la más utilizada para evaluar la irregularidad de las señales fisiológicas. En particular, se ha encontrado que la entropía muestral (SampEn) es la que proporciona más información sobre diversas condiciones fisiológicas y enfermedades importantes, como la enfermedad de Alzheimer [73, 210], la diabetes [211], la fibrilación auricular [212] y el envejecimiento [213].

La EPOC y el SAHS son dos enfermedades prevalentes, de carácter inflamatorio crónico, que muy frecuentemente se asocian. Desde un punto de vista fisiopatológico se caracterizan por una hiperactividad simpática y su asociación a un mayor número de enfermedades cardiovasculares y a un aumento de la mortalidad.

La hipótesis sobre la que se sustenta la investigación planteada en esta Tesis Doctoral es doble. En primer lugar, se espera que los pacientes que presentan de forma conjunta EPOC y SAHS presenten cambios más significativos en la dinámica de la modulación autonómica cardíaca que la que presentarían los pacientes que padecen estas enfermedades de forma individual. En segundo lugar, se considera que la aplicación de técnicas de análisis no lineal sobre la señal de PRV permitirá caracterizar los cambios producidos en el registro nocturno de variabilidad del ritmo cardíaco mejor que los índices temporales y espectrales convencionales.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo principal**

El objetivo general de la Tesis Doctoral consiste en comparar la variabilidad de la frecuencia de pulso durante el sueño obtenida mediante un dispositivo portátil en el domicilio del paciente en tres grupos de sujetos, todos ellos con sospecha clínica moderada-alta de padecer un trastorno respiratorio del sueño: (1) pacientes con EPOC sin SAHS moderado-severo (IAH <15 eventos/h); (2) pacientes sin antecedentes de EPOC en su historial clínico con un SAHS moderado-severo (IAH  $\geq$ 15 eventos/h); y (3) pacientes con síndrome overlap (EPOC y SAHS moderado-severo).

### **3.2. Objetivos secundarios**

A continuación, se enumeran los objetivos específicos planteados durante la investigación desarrollada en la presente Tesis Doctoral:

- Caracterizar la modulación cardíaca mediante el análisis automático de los registros nocturnos de la PRV en diferentes dominios: temporal, espectral y no lineal.
- Cuantificar la correlación de los índices de la modulación autonómica cardíaca con la severidad de los trastornos respiratorios del sueño medida mediante el IAH derivado de la PSG y variables oximétricas clásicas.
- Cuantificar la correlación de los índices de modulación autonómica cardíaca con la severidad de la EPOC medida a través de las variables derivadas de las pruebas de función pulmonar.
- Analizar la correlación del análisis no lineal de la señal nocturna de PRV con respecto a los índices convencionales de análisis temporal y espectral según el grupo de pacientes bajo estudio.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Población bajo estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

El presente estudio se desarrolló en el periodo de tiempo comprendido entre el 10 de Junio de 2013 y Febrero de 2015. Los participantes procedían de 2 fuentes de pacientes: Unidad del Sueño y consultas externas de Neumología.

**Un primer grupo** de sujetos estaba constituido por pacientes remitidos a la unidad de sueño por sospecha moderada-alta de padecer un SAHS y en el que se había descartado la presencia de una EPOC (grupo SAHS). Se consideraron como criterios de inclusión presentar uno o varios de los siguientes síntomas:

- Hipersomnolencia diurna.
- Fuertes ronquidos.
- Procesos de ahogo o episodios de cese respiratorio referidos por un acompañante o por el propio paciente acompañados de despertares nocturnos

- Cansancio matutino.

**El segundo grupo** de pacientes fueron remitidos desde la consulta de Neumología, y se caracterizaban por estar diagnosticados de EPOC y presentar una clínica compatible con un SAHS. Como criterios de inclusión, se consideró EPOC a la presencia de síntomas, antecedentes de tabaquismo y presentar en la espirometría post-broncodilatadora una relación  $FEV_1/FVC < 70\%$ . En función de la polisomnografía (PSG) estándar hospitalaria se determinaría cuáles de estos pacientes no padecían finalmente SAHS moderado-severo (IAH  $< 15$  eventos/h), componiendo el grupo EPOC, mientras que aquellos pacientes en los que se confirmase la presencia de SAHS moderado-severo (IAH  $\geq 15$  eventos/h) pasarían a formar parte del grupo EPOC+SAHS (pacientes con síndrome overlap).

Se consideraron como criterios de exclusión:

1. Ser menor de 18 años.
2. Estar diagnosticado de enfermedades neuromusculares, insuficiencia respiratoria crónica o en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliaria.
3. Estar diagnosticado previamente de SAHS o en tratamiento con CPAP.
4. Presentar un síndrome de apnea del sueño de predominio central en el estudio polisomnográfico.
5. Haber presentado un cuadro de exacerbación de EPOC en los meses previos a la realización de la polisomnografía.
6. No firmar el consentimiento informado.

Todos los sujetos incluidos en el estudio fueron informados, tanto de forma verbal como por escrito, de los detalles de la investigación y firmaron el correspondiente consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética (CEIC 7/2013). Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

## 4.2. Metodología

### 4.2.1. Procedimientos y variables de estudio

A todos ellos se les realizaron las siguientes pruebas:

- Exploración física, durante la que se recogieron el peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC: kg/m<sup>2</sup>), perímetro de cuello (cm), perímetro abdominal (cm) y presión arterial (mmHg).
- Historia clínica, en la que se recogieron edad, sexo, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), exposición al tabaco, estilo de vida, antecedentes clínicos, enfermedades asociadas y tratamientos.
- Historia clínica en relación con los trastornos respiratorios del sueño y hábitos de sueño.
- Exploración funcional pulmonar, que incluye espirometría basal y post-broncodilatadora, volúmenes estáticos pulmonares y difusión pulmonar.
- Escala de somnolencia de Epworth.
- Polisomnografía nocturna completa en la Unidad de Sueño.
- Pulsioximetría portátil hospitalaria (supervisada) y domiciliaria (no supervisada).

#### 4.2.1.1. Exploración funcional pulmonar

Las pruebas de función pulmonar se realizaron en el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias (Master screen PFT, Jaeger) del Hospital Universitario Río Hortega con personal cualificado, entrenado y experimentado. Se comprobó que todas la espirometrías cumplieran los criterios de calidad y aceptabilidad de la maniobra propuestos por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Para el diagnóstico de EPOC se tuvo en cuenta el cumplimiento de los siguientes criterios:

- Presencia de síntomas respiratorios.
- Antecedentes de tabaquismo.
- Presentar una relación  $FEV_1/FVC < 70\%$  en la espirometría post-broncodilatadora.

Además, como variables de interés de esta prueba se analizaron los siguientes índices: FVC en valores absolutos y porcentaje;  $FEV_1$  en valores absolutos y porcentaje; relación  $FEV_1/FVC$ ; porcentajes de mejoría del  $FEV_1$  y de la FVC.

#### 4.2.1.2. Estudios del sueño

La presencia de somnolencia excesiva diurna fue evaluada mediante la escala de Epworth. Este cuestionario incluye 8 ítems que tienen en cuenta la probabilidad de somnolencia en diversas situaciones, puntuándose cada uno de ellos de 0 a 3. La puntuación total obtenida oscila en el rango 0 a 24.

A todos los pacientes se les realizó de forma simultánea en el hospital una polisomnografía y una pulsioximetría nocturna. El día previo o el posterior a la realización del estudio hospitalario, se realizó de forma randomizada un estudio pulsioximétrico en el propio domicilio del paciente. En ambas pruebas, el registro de pulsioximetría se realizó con el mismo dispositivo portátil. A todos los pacientes se les proporcionó información tanto oral como escrita sobre cómo utilizar el dispositivo de pulsioximetría portátil. En los pacientes con EPOC, tanto la polisomnografía nocturna como la pulsioximetría se practicó en fase estable.

Para la realización de la polisomnografía se empleó un polisomnógrafo Compumedics E Series. El estudio incluyó el registro de electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo aéreo mediante termistor y sonda de presión, ronquido, movimientos torácicos y abdominales, electrocardiograma, pulsioximetría, posición corporal y registro continuo mediante video. El estudio polisomnográfico fue analizado de forma manual de acuerdo a los criterios de la AASM de 2007 [119]. 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 IAH se obtuvo como el sumatorio del número de apneas e hipopneas dividido por el número de horas de sueño.

El estudio polisomnográfico fue considerado como válido si incluía más de tres horas de sueño y haber entrado en fase REM. Se tuvo en consideración la calidad del registro, las distintas fases de sueño, el tiempo de latencia al inicio del sueño y a la fase REM, índice de apnea, índice de hipopnea, índice de apnea-hipopnea y los eventos respiratorios en relación con la posición. Se registró el número de arousals y su naturaleza (espontáneos, respiratorios o en relación con los movimientos de piernas). Se estableció como SAHS moderado-severo a aquellos pacientes que presentaron un IAH  $\geq 15$  eventos/h.

#### *4.2.1.3. Registros de pulsioximetría portátil*

Para la realización de los registros de pulsioximetría, tanto hospitalario como domiciliario, se empleó un pulsioxímetro portátil del fabricante Nonin. Concretamente, el modelo de muñeca WristOx2 3150 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MI, USA). Ambas señales, saturación de oxígeno y frecuencia de pulso, se registraron configurando el dispositivo a una frecuencia de muestreo de 1 muestra por segundo (1 Hz), correspondiendo con las prestaciones máximas del fabricante. Al ser un registro portátil simplificado sin capacidad para determinar el tiempo de sueño sin contar con señales adicionales, en ambos casos (hospital y domicilio) se consideró como registro suficientemente representativo si la duración era superior a 3 horas de registro. Ambas señales se analizaron de forma independiente a la PSG por evaluadores externos que desconocían el resultado de la misma. Los registros domiciliarios erróneos/no válidos, tanto por causas técnicas (agotamiento de la batería, presencia de artefactos) como humanas (retirada voluntaria del paciente), no se repitieron y no fueron incluidos en el estudio.

Todos los índices de desaturación convencionales (ODI3, ODI4 y CT90) fueron calculados *offline* empleando las definiciones publicadas en la literatura [214]. Se utilizó el software de análisis matemático y estadístico MATLAB R2017a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) para la programación de los algoritmos de procesado automático de las señales de pulsioximetría.

#### 4.2.2. Análisis automático de la señal de frecuencia de pulso

Cada registro de frecuencia de pulso se pre-procesó de forma automática para eliminar las muestras erróneas causadas por artefactos y/o movimientos del paciente que suelen provocar pérdidas de contacto con el sensor. Concretamente, se consideraron los siguientes valores erróneos:

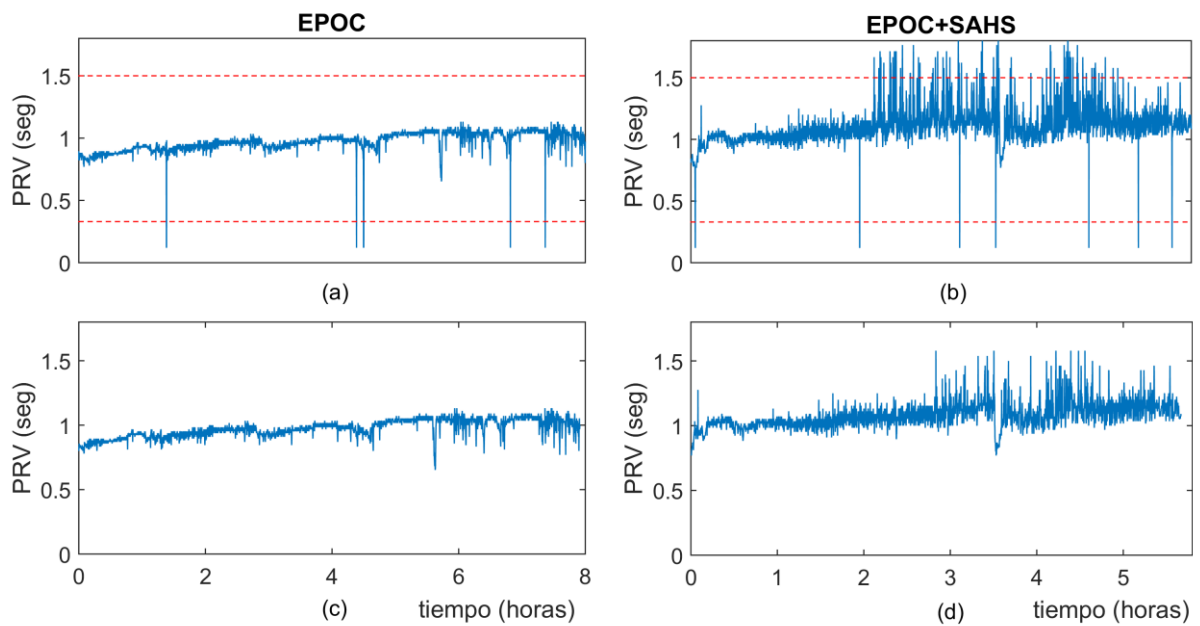
- Muestras nulas causadas por pérdida total de contacto con el sensor.
- Valores del intervalo entre pulsos consecutivos (*pulse-to-pulse interval*) anormales, por considerarse relacionados con arritmias fisiológicamente imposibles.

Para ello, se analizaron segmentos no solapados de 5 minutos de duración, descartando aquellos segmentos que presentaban más de un 1% de sus muestras nulas, fuera del rango 0.33-1.50 segundos o con diferencias entre intervalos consecutivos superiores a 0.66 segundos [86].

La Figura 5 muestra un ejemplo representativo de la señal de PRV antes (a-b) y después (c-d) del pre-procesado automático para 2 pacientes con EPOC con y sin SAHS.

En relación con el procesado de la pulsioximetría, se realizó el análisis automático de la señal de variabilidad de la frecuencia de pulso (PRV) en los siguientes dominios:

- (i) Dominio del tiempo.
- (ii) Dominio de la frecuencia.
- (iii) Análisis no lineal.



**Figura 5.** Pre-procesado automático de 2 registros nocturnos de la señal de PRV. Registros correspondientes a: (a) paciente con EPOC y (b) paciente con síndrome overlap antes del pre-procesado y (c) paciente con EPOC y (d) paciente con síndrome overlap después del preprocesado.

#### 4.2.2.1. Análisis en el dominio del tiempo

Tradicionalmente, el análisis de la señal de HRV, y por tanto también el registro de PRV, se ha realizado en el dominio del tiempo. El análisis temporal proporciona un conjunto de estadísticas derivadas directamente sobre la serie de datos original de tiempo entre pulsos (*pulse-to-pulse interval*).

Las variables temporales convencionales empleadas en la presente Tesis Doctoral se describen a continuación [52]:

- ANNN (*Average of pulse-to-pulse interval*). Se mide como el promedio de la serie PRV. Es una medida global de los intervalos entre latidos y es equivalente al inverso de la frecuencia cardiaca.
- SDNN (*Standard deviation of pulse-to-pulse interval*). Se mide con la desviación estándar (SD) de la serie PRV. Proporciona una medida global de la variabilidad de la

señal, siendo relativamente robusta frente a pequeños errores en la medida de la señal de pulso.

- RMSSD (*Root mean square of successive differences of pulse-to-pulse intervals*). Se calcula como el valor cuadrático medio de las diferencias de los intervalos entre pulsos, siendo una medida del grado del cambio a lo largo de la señal. Desde un punto de vista fisiológico, refleja la influencia vagal cuando el paciente muestra un ritmo sinusal normal.

Estos índices se pueden calcular sobre la señal completa, en segmentos de menor longitud o, incluso, en determinadas fases del sueño. En la presente Tesis Doctoral, los estadísticos clásicos en el dominio del tiempo fueron evaluados sobre el registro total, lo que permite valorar la influencia acumulada de larga duración (*long-term*) sobre la modulación de la actividad cardíaca de las enfermedades bajo estudio, en este caso de la influencia combinada de EPOC y SAHS.

#### 4.2.2.2. *Análisis en el dominio de la frecuencia*

El análisis de Fourier tradicional también ha sido comúnmente empleado en el estudio de señales biomédicas en general y de la actividad cardíaca en particular [52]. El análisis en el dominio de la frecuencia permite obtener las componentes periódicas de una serie de datos temporal y evaluar los cambios que puedan producir diferentes eventos bajo estudio, como por ejemplo los episodios apneicos. Para analizar una señal en el dominio de la frecuencia es necesario, en primer lugar, estimar su densidad espectral de potencia (PSD). Una de las técnicas más conocidas y ampliamente utilizada para obtener la función PSD es el método de Welch [56].

Esta técnica estima la PSD como el promedio global de los espectrogramas derivados de segmentos “cortos” de la señal. Por tanto, es una técnica particularmente apropiada para el



análisis espectral de señales biomédicas, puesto que de esta forma elimina el problema de la no-estacionariedad típica de los sistemas biológicos. En el contexto de la señal de HRV y PRV estudios previos han determinado que segmentos de 5 minutos de duración pueden considerarse no-estacionarios [52]. Por otro lado, el análisis clásico de Fourier requiere que la serie temporal presente un muestreo uniforme. Este no es el caso de las señales de ECG, donde cada intervalo RR se asigna a un latido y estos no se producen en instantes temporales separados uniformemente. Por ello, típicamente, la serie temporal del intervalo RR se interpola a una frecuencia de muestreo ligeramente mayor para realizar el análisis espectral del HRV. Este mismo procedimiento se ha extendido al análisis de la señal de PRV derivada del pulsioxímetro. Concretamente, en la presente Tesis Doctoral, cada señal PRV se ha remuestreado a una frecuencia de 3.41 Hz mediante interpolación lineal, de acuerdo al estudio realizado por Penzel et al. [79, 86]. Bajo todas estas premisas, para obtener la PSD de cada registro nocturno de PRV mediante el método de Welch, se empleó una ventana temporal de Hamming de 1024 muestras (5 minutos), con un solapamiento del 50% y transformada rápida de Fourier (FFT) de 2048 puntos, parámetros que aseguran un equilibrio entre la resolución temporal y la resolución espectral.

Una vez obtenida la PSD, se procedió a parametrizar las bandas clásicas de frecuencia mediante las siguientes variables convencionales:

- Potencia a muy bajas frecuencias (VLF: 0.0033 – 0.04 Hz). Parametriza la intensidad/relevancia de los ritmos con periodicidades entre 25 s y 5 min. VLF refleja el efecto de los sistemas vagal y renina-angiotensina sobre la PRV. En la presente Tesis doctoral se ha calculado su valor normalizado respecto a la potencia total de la señal ( $VLF_n$ ) mediante la siguiente ecuación:

$$VLF_n = \frac{\sum_{f_i=0.0033}^{0.04} PSD(f_i)}{P_T}, \quad (1)$$

donde  $P_T$  es la potencia total de la señal PRV de acuerdo a la siguiente expresión:

$$P_T = \sum_{f_i=0}^{f_s/2} PSD(f_i). \quad (2)$$

- Potencia en la banda de bajas frecuencias (LF: 0.04 – 0.15 Hz). Parametriza la intensidad/relevancia de los ritmos con periodicidades entre 2.5 y 9 ciclos por minuto. La potencia a bajas frecuencias está asociada tanto a la actividad simpática como a la parasimpática del sistema nervioso central. En esta Tesis Doctoral se ha calculado su valor normalizado respecto a la potencia acumulada a bajas y altas frecuencias ( $LF_n$ ), que es una de sus representaciones más comunes:

$$LF_n = \frac{\sum_{f_i=0.04}^{0.15} PSD(f_i)}{P_{LH}}, \quad (3)$$

donde  $P_{LH}$  se calcula como:

$$P_{LH} = \sum_{f_i=0.04}^{0.40} PSD(f_i). \quad (4)$$

- Potencia en la banda de altas frecuencias (HF: 0.15 – 0.40 Hz). Cuantifica la influencia de las periodicidades entre 9 y 24 ciclos por minuto. La potencia a altas frecuencias está modulada exclusivamente por el sistema nervioso parasimpático, con lo que HF refleja la actividad vagal. De forma similar a LF, la potencia en la banda HF se ha calculado como el valor normalizado respecto a la potencia acumulada a bajas y altas frecuencias mediante la siguiente ecuación:

$$HF_n = \frac{\sum_{f_i=0.15}^{0.40} PSD(f_i)}{P_{LH}}. \quad (5)$$

- Relación de potencia entre bajas y altas frecuencias (LF/HF). LF/HF cuantifica la influencia de la componente simpática en la modulación del PRV, reflejando el

denominado balance simpático-vagal. Se calcula como el siguiente cociente de potencias:

$$LF/HF = \frac{\sum_{f_i=0.04}^{0.15} PSD(f_i)}{\sum_{f_i=0.15}^{0.40} PSD(f_i)} = \frac{LF_n}{HF_n}. \quad (6)$$

Además de parametrizar las bandas espectrales clásicas, en la presente Tesis Doctoral se han analizado las frecuencias directamente relacionadas con la repetición de los eventos de apnea, para valorar si hay diferencias entre pacientes de EPOC con y sin SAHS. Para ello, se ha calculado el siguiente índice:

- Potencia espectral en la banda de frecuencias relacionada con el SAHS (SAHSF). Estudios previos han reportado un incremento significativo de la potencia de la señal de frecuencia de pulso en la banda 0.033 – 0.014 Hz asociado con la pseudo-periodicidad de los eventos de apnea [127, 215]. Estos eventos producen estados de bradicardia y taquicardia que modifican la dinámica de la PRV, pudiendo aportar información de interés en la caracterización de los pacientes de EPOC con y sin SAHS. En esta Tesis se ha calculado su valor normalizado respecto a la potencia total de la señal, empleando para ello la siguiente expresión:

$$SAOSF_n = \frac{\sum_{f_i=0.014}^{0.033} PSD(f_i)}{P_T}. \quad (7)$$

#### 4.2.2.3. *Análisis no lineal*

Como se ha indicado, el enfoque tradicional de análisis de la dinámica cardiaca ha sido principalmente lineal, mediante estadísticos clásicos en el dominio del tiempo y potencias relativas en las bandas espectrales típicas. Estos métodos convencionales analizan la magnitud de los cambios (“cantidad” de variabilidad) y han demostrado ser muy útiles en la caracterización de HRV y PRV. Sin embargo, los sistemas biológicos en general y las señales cardíacas en particular presentan un fuerte componente no lineal [136, 216] por lo que las

herramientas tradicionales no son capaces de caracterizar por si solas todos los cambios presentes en la dinámica cardiaca. En este sentido, los métodos no lineales son capaces de cuantificar la organización subyacente de una serie temporal, proporcionando información útil y complementaria en el análisis de señales biomédicas. En el contexto de las métricas no lineales, la entropía destaca como una de las medidas más ampliamente utilizadas para parametrizar la dinámica no lineal de señales fisiológicas. De forma particular, la entropía muestral (SampEn) ha demostrado ser muy útil en el procesado de señales cardiorrespiratorias, como la saturación de oxígeno en sangre [75, 217, 218], flujo aéreo [219], sonidos respiratorios [220], HRV [74] y PRV [48].

SampEn fue originalmente propuesta por Richman & Moorman para cuantificar la irregularidad de series temporales [82]. Su cálculo se basa en el algoritmo de la entropía aproximada (ApEn), una familia de estadísticos orientados a la caracterización de sistemas no lineales [221]. A pesar de que ApEn ha sido ampliamente utilizada en numerosas aplicaciones, el algoritmo de cálculo presenta un sesgo potencial en la cuantificación de los patrones considerados próximos a causa de la auto-comparación de un patrón consigo mismo, lo que se ha demostrado que puede dar lugar a un sesgo en la estimación de la irregularidad [82]. Para solventar este problema, SampEn excluye las auto-comparaciones durante el cálculo del número de patrones similares (próximos) que emplea para estimar probabilidades. De acuerdo con Richman & Moorman [82],  $SampEn(m, r, N)$  es igual al valor negativo del logaritmo de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para  $m$  puntos se mantengan similares para  $m+1$  puntos, donde en este caso no se tienen en cuenta las auto-comparaciones en el cálculo de las probabilidades.  $SampEn$  se define como:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \frac{A^m(r)}{B^m(r)}, \quad (8)$$

siendo  $B^m$  y  $A^m$  el promedio en  $i$  del número de segmentos  $X_m(j)$  ( $1 \leq j \leq N-m, j \neq i$ ) que cumplen que  $d[X_m(i), X_m(j)] \leq r$  para cada segmento  $X_m(i)$  ( $1 \leq i \leq N-m$ ) de longitud  $m$  y  $m+1$ ,

respectivamente, donde  $N$  es el número de muestras de la serie y  $d[.,.]$  es la diferencia máxima en valor absoluto entre las componentes de los segmentos:

$$d[X^m(i), X^m(j)] = \max_{k=0, \dots, m-1} (|x(i+k) - x(j+k)|). \quad (9)$$

Es decir,  $A^m$  y  $B^m$  miden la regularidad o frecuencia de patrones similares a uno dado de longitud  $m$  para una tolerancia  $r$ . Por tanto, un valor elevado de *SampEn* es representativo de una menor similitud entre los patrones que componen la serie temporal, es decir, una mayor irregularidad o aleatoriedad en los datos.

*SampEn* es muy independiente de la longitud del registro y ha demostrado una gran consistencia relativa en diferentes contextos [73, 82, 212]. A pesar de ello, para estimar adecuadamente el valor real de entropía a través de *SampEn*, es necesario ajustar apropiadamente el valor de sus parámetros de entrada, tanto la dimensión  $m$ , que determina la longitud de los patrones (segmentos) a comparar, como la tolerancia  $r$ , que determina la distancia a partir de la cual dos patrones se consideraran similares. En la presente Tesis Doctoral, se han evaluado valores de  $m = 1, 2$  y  $3$ , que son comúnmente empleados en el contexto del HRV [79, 212]. En cuanto a la tolerancia  $r$ , es conveniente ajustar su valor en función de la desviación estándar de la serie temporal bajo estudio, para poder capturar convenientemente las peculiaridades del problema concreto bajo estudio [72, 82]. Concretamente, es esta Tesis se ha empleado  $r = 0.10, 0.15, 0.20$  y  $0.25$  veces el valor de la SD de la señal de PRV, puesto que estos fueron los valores originalmente propuestos para obtener medidas de entropía consistentes y reproducibles [72].

### 4.3. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Se utilizó el software de análisis matemático y estadístico

MATLAB R2017a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) para la programación de los algoritmos de procesamiento automático de la señal de PRV.

Para cada una de las variables involucradas en el estudio, se realizó un análisis descriptivo en función de la media y desviación típica si los datos seguían una distribución normal o de la mediana y rango intercuartil (IQR) en caso de que las distribuciones de los datos no fueran normales. La hipótesis de normalidad se comprobó mediante los test estadísticos de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors o Shapiro-Wilks en función del tamaño de los grupos de estudio (SAHS, EPOC, EPOC+SAHS).

En los contrastes de medias, se aplicó un análisis ANOVA en las variables normales o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en las variables que no se ajustaban a una distribución normal para buscar diferencias significativas entre los 3 grupos bajo estudio. Además, se realizaron comparaciones 2-a-2 para identificar las diferencias particulares entre todas las parejas mediante el estadístico de la  $t$  de Student o la  $U$  de Mann Whitney dependiendo de si los datos seguían una distribución normal o no, respectivamente. Se aplicó una corrección por múltiples comparaciones mediante el procedimiento de diferencias significativas mínimas de Fisher (*Fisher's least significant differences*). Para el análisis de las asociaciones entre variables categóricas multiclase se empleó el test exacto de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos todos los  $p$ -valor  $<0.05$ .

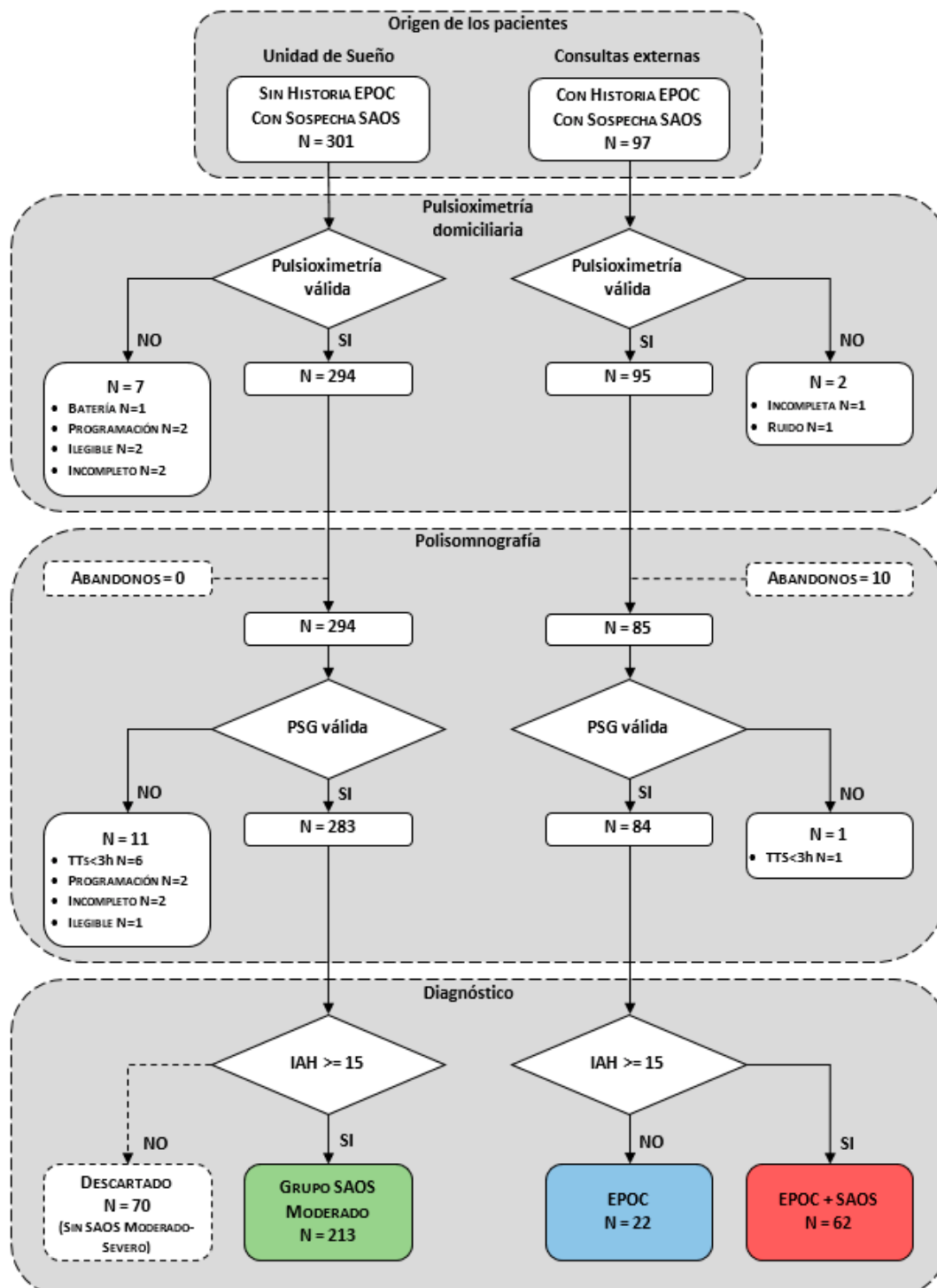
Las correlaciones entre variables continuas fueron estudiadas empleando el coeficiente de correlación de Pearson o mediante el coeficiente de correlación de Spearman en caso de correlaciones entre variables ordinales o continuas no normalmente distribuidas.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Población bajo estudio

Un total de 398 pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio propuesto en esta Tesis Doctoral. La Figura 6 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incorporados. En la rama correspondiente a la Consulta de Sueño, 301 pacientes con sospecha de SAHS realizaron la pulsioximetría domiciliaria portátil. De ellas, 7 (2.3%) no fueron válidas por motivos que comprendían desde causas técnicas (programación incorrecta:  $n=2$ ; batería insuficiente:  $n=1$ ) hasta elevada presencia de ruido ( $n=2$ ) o finalización voluntaria del registro por parte del paciente ( $n=2$ ). En esta misma rama, un total de 294 pacientes realizaron la PSG estándar, siendo 11 (3.7%) de ellas no válidas por causas técnicas (programación incorrecta:  $n=2$ ; archivo corrupto:  $n=1$ ), finalización voluntaria del estudio de sueño por parte del paciente ( $n=2$ ) o tiempo total de sueño (TTS) insuficiente para considerar la PSG representativa ( $n=6$ ). Tras el diagnóstico en base al IAH derivado de la PSG, 70 pacientes fueron descartados por no

cumplir los criterios de inclusión (no presentar SAHS moderado-severo: IAH <15 eventos/h), mientras que los 213 restantes compusieron el grupo SAHS.



**Figura 6.** Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento de pacientes. Se muestra el origen de los pacientes incluidos en el estudio, los estudios de sueño, los motivos de descarte/abandono y el procedimiento diagnóstico para la creación de los 3 grupos de pacientes.



En la rama de Consultas Externas, un total de 97 pacientes con EPOC y sospecha clínica moderada-alta de SAHS dieron su consentimiento para participar en el estudio, realizando todos ellos la pulsioximetría portátil domiciliaria. En 2 casos (2.1%), los registros no fueron válidos a causa de ruido (descartado durante el pre-procesado) y finalización anticipada, respectivamente. Además, 10 pacientes abandonaron el estudio antes de realizar la PSG. De las 85 PSGs realizadas, solamente 1 estudio (1.2%) resultó no válido por presentar TTS <3 horas. En función del IAH derivado de la PSG, en 22 pacientes se descartó la presencia de un SAHS (grupo EPOC), mientras que los 62 restantes presentaron SAHS moderado-severo y, por tanto, síndrome overlap (grupo EPOC+SAHS).

En la Tabla 1 se muestran las características socio-demográficas y antropométricas de los tres grupos incluidos en la Tesis Doctoral: pacientes con EPOC (grupo EPOC), sujetos con SAHS moderado-severo (grupo SAHS) y pacientes con síndrome overlap (grupo EPOC+SAHS). Los pacientes con síndrome overlap presentaron mayor edad en relación a los otros dos grupos. Con respecto al sexo, los participantes fueron predominantemente varones, si bien el grupo con síndrome overlap mostró una proporción significativamente mayor de pacientes de sexo masculino. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos bajo estudio con respecto al grado de obesidad medido por el IMC.

**Tabla 1.** Variables demográficas de los pacientes participantes en función de los grupos bajo estudio.

Características	EPOC	SAHS	EPOC+SAHS	p-valor
Nº de sujetos	22	213	62	-
Nº varones (%)	16 (72.7%) <sup>¶</sup>	167 (78.4%) <sup>†</sup>	58 (93.6%) <sup>¶†</sup>	<0.05
Edad (años)	60.5 [57, 64] <sup>¶</sup>	56 [47, 64] <sup>†</sup>	66 [60, 75] <sup>¶†</sup>	<0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 [24.3,29.4 ]	29.4 [26.7, 32.8]	29.6 [26.8, 32.7]	N.S.

Los valores se proporcionan en forma de mediana y [rango intercuartil] o n (%).

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

<sup>¶</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS ( $p < 0.05$ )

<sup>†</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAHS y EPOC+SAHS ( $p < 0.05$ )

En la Tabla 2 se muestran las prevalencias de las enfermedades asociadas en cada uno de los grupos bajo estudio. La hipertensión arterial fue la enfermedad más prevalente, siendo significativamente más frecuente ( $p$ -valor  $<0.05$ ) en pacientes con síndrome overlap (67.7%). Igualmente, la cardiopatía isquémica fue más frecuente en estos pacientes. La mayor presencia de comorbilidad en el grupo EPOC+SAHS concuerda con la mayor edad de estos pacientes, así como con ser pacientes potencialmente más complicados. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de diabetes entre los 3 grupos de estudio.

Los pacientes con síndrome overlap recibieron más frecuentemente tratamiento con betabloqueantes, no existiendo diferencias con respecto al resto de tratamientos. En relación a las terapias respiratorias comunes de los pacientes con EPOC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes EPOC con (grupo EPOC+SAHS) y sin SAHS (grupo EPOC). La utilización de tratamiento broncodilatador o con corticoides inhalados en el grupo de pacientes con SAHS sin EPOC fue mínimo (significativamente menor;  $p$ -valor  $<0.05$ ), obedeciendo a que los pacientes estaban diagnosticados de asma bronquial y/o algún tipo de alergia.

En la Tabla 3 se muestra la presencia de síntomas de apnea del sueño, así como la evaluación de la somnolencia mediante la escala de Epworth de los participantes. De forma general, se observaron importantes diferencias en los síntomas reportados por los pacientes en función del padecimiento o no de EPOC y/o SAHS, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la escala de somnolencia de Epworth para los grupos bajo estudio. Así, los pacientes con EPOC presentaron un valor mediano en la escala de Epworth igual a 8.5 puntos, mientras que los pacientes de los grupos SAHS y EPOC+SAHS se caracterizaron por un valor de 11.0 puntos, ligeramente superior, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2.** Enfermedades asociadas y tratamientos que pueden influir en la variabilidad de la señal PRV para los grupos de pacientes bajo estudio.

	<b>EPOC</b> ( <i>n</i> = 22)	<b>SAHS</b> ( <i>n</i> = 213)	<b>EPOC + SAHS</b> ( <i>n</i> = 62)	<b><i>p</i>-valor</b>
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión n (%)	10 (45.5%)	88 (41.3%) <sup>†</sup>	42 (67.7%) <sup>†</sup>	<0.05
Cardiopatía isquémica, n (%)	2 (9.1%)	11 (5.2%) <sup>†</sup>	10 (16.1%) <sup>†</sup>	<0.05
Diabetes, n (%)	3 (13.6%)	22 (10.3%)	9 (14.5%)	N.S.
<b>Medicaciones</b>				
Beta bloqueantes, n (%)	2 (9.1%)	25 (11.7%) <sup>†</sup>	15 (24.2%) <sup>†</sup>	<0.05
Calcio antagonistas, n (%)	1 (4.5%)	18 (8.5%)	6 (9.7%)	N.S.
Anticolinérgicos, n (%)	8 (36.4%)	1 (0.5%)	36 (58.1%)	N.S. <sup>‡</sup>
Beta2-adrenérgicos, n (%)	8 (36.4%)	8 (3.8%)	29 (46.8%)	N.S. <sup>‡</sup>
Corticosteroides inhalados, n (%)	7 (31.8%)	9 (4.2%)	27 (43.6%)	N.S. <sup>‡</sup>

Los valores se proporcionan en forma de número de pacientes (*n*) y porcentaje (%).

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); ESS: Escala de somnolencia de Epworth; SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y SAHS (*p*-valor <0.05)

¶ Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS (*p*-valor <0.05)

† Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAHS y EPOC+SAHS (*p*-valor <0.05)

‡ Comparación solo entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS.

**Tabla 3.** Síntomas y escala de somnolencia de Epworth para cada grupo de pacientes bajo estudio.

<b>Síntoma</b>	<b>EPOC</b> ( <i>n</i> = 22)	<b>SAHS</b> ( <i>n</i> = 213)	<b>EPOC + SAHS</b> ( <i>n</i> = 62)	<b><i>p</i>-valor</b>
Apneas observadas	5 (22.7%) <sup>*</sup>	150 (70.4%) <sup>*†</sup>	25 (40.3%) <sup>†</sup>	<0.05
Ronquidos	13 (59.1%) <sup>*¶</sup>	208 (97.7%) <sup>*†</sup>	53 (85.5%) <sup>¶†</sup>	<0.05
ESS	8.5 [6.0, 15.0]	11.0 [7.0, 14.0]	11.0 [8.0, 15.0]	0.718

Los valores se proporcionan en forma de mediana y [rango intercuartil] o *n* (%).

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); ESS: Escala de somnolencia de Epworth; SAHS: pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y SAHS (*p*-valor <0.05)

¶ Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS (*p*-valor <0.05)

† Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAHS y EPOC+SAHS (*p*-valor <0.05)

Respecto a los posibles factores que pudieran influir en las características de la señal PRV, es importante destacar que no se produjo ningún episodio de exacerbación relacionado con alergia o asma en los días previos a la realización de la PSG. Del mismo modo, tampoco se incluyó a ningún paciente que empleara dispositivos de terapia positiva en la vía aérea (*positive airway pressure*, PAP) antes de su inclusión en el estudio.

## 5.2. Estudios de sueño y función pulmonar

La Tabla 4 recoge las características polisomnográficas de los pacientes analizados en la Tesis Doctoral para los diferentes grupos de estudio. Respecto al tiempo y estructura del sueño, los pacientes del grupo EPOC (sin SAHS) mostraron un TTS significativamente menor que los pacientes con SAHS (grupos SAHS y EPOC+SAHS). Los pacientes con síndrome overlap mostraron un TTS inferior a los pacientes del grupo SAHS, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la eficiencia de sueño, los pacientes con EPOC (EPOC y overlap) se caracterizaron por valores significativamente menores que los pacientes sin EPOC (grupo SAHS). Por otro lado, los pacientes con SAHS mostraron tiempo en fase N1 significativamente menor y tiempo en fase N2 significativamente mayor que los pacientes con síndrome overlap (EPOC+SAHS), así como tiempo en fase N2 significativamente mayor que los sujetos con EPOC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las fases de sueño profundo (N3 y REM).

Con respecto a la contabilización de eventos apneicos en la PSG, de acuerdo a los objetivos de la investigación, todos los pacientes en el grupo EPOC presentaron un IAH <15 eventos/h. De ellos, un 22.7% (5 pacientes) presentaron un IAH <5 eventos/h, mientras que los 17 pacientes restantes (77.3%) se caracterizaron por presentar  $5 \leq \text{IAH} < 15$  eventos/h, lo que excluía la presencia de SAHS moderado-severo en este grupo. Con respecto al grupo SAHS, 50 pacientes (23.5%) presentaban un IAH >15 eventos/h y menor de 30 eventos/h (SAHS moderado), mientras que los 163 pacientes restantes (76.5%) presentaron un SAHS de carácter

grave (IAH  $\geq 30$  eventos/h). En el grupo de pacientes con síndrome overlap, 46 (74.2%) presentaron un IAH  $\geq 30$  eventos/h y 16 (25.8%) SAHS moderado ( $15 \leq$  IAH  $< 30$  eventos/h).

**Tabla 4.** Características polisomnográficas en función del grupo de estudio y análisis de las diferencias entre grupos (multiclase y 2-a-2) para cada variable.

Característica PSG	EPOC	SAHS	EPOC + SAHS	p-valor
TTS (min)	333.3 [274.0, 368.0] <sup>*¶</sup>	374.5 [331.5, 401.3] <sup>*</sup>	367.5 [307.0, 400.5] <sup>¶</sup>	<0.05
Eficacia de sueño (%)	75.3 [63.0, 83.1] <sup>*</sup>	85.3 [77.4, 92.7] <sup>*†</sup>	79.4 [66.7, 89.6] <sup>†</sup>	<0.05
Fase N1 (%)	14.7 [10.9, 18.0]	14.6 [10.2, 22.4] <sup>†</sup>	18.8 [12.4, 25.7] <sup>†</sup>	<0.05
Fase N2 (%)	25.9 [22.3, 32.5] <sup>*</sup>	32.7 [26.7, 41.1] <sup>*†</sup>	28.6 [22.6, 36.2] <sup>†</sup>	<0.05
Fase N3 (%)	40.8 [36.1, 44.9]	34.3 [24.8, 44.5]	37.9 [24.4, 47.5]	0.093
Fase REM (%)	17.3 [13.0, 20.4]	14.1 [9.2, 18.7]	13.5 [9.1, 18.3]	0.176
IAH (eventos/h)	9.0 [5.2, 11.1] <sup>*¶</sup>	44.2 [30.6, 66.5] <sup>*</sup>	53.7 [29.0, 67.2] <sup>¶</sup>	<0.05
IA (eventos/h)	1.1 [0.2, 2.6] <sup>*¶</sup>	18.5 [8.4, 39.9] <sup>*</sup>	14.3 [4.9, 43.0] <sup>¶</sup>	<0.05
IH (eventos/h)	7.0 [4.2, 9.6] <sup>*¶</sup>	19.7 [13.0, 28.5] <sup>*</sup>	23.0 [14.9, 34.3] <sup>¶</sup>	<0.05
I. Arousal (eventos/h)	23.3 [18.0, 27.5] <sup>*¶</sup>	34.6 [24.8, 46.1] <sup>*</sup>	32.2 [26.9, 44.0] <sup>¶</sup>	<0.05
ODI3 (eventos/h)	9.9 [5.3, 11.4] <sup>*¶</sup>	42.7 [30.6, 62.4] <sup>*</sup>	51.6 [31.7, 64.4] <sup>¶</sup>	<0.05
CT90 (%)	22.9 [0.4, 87.3] <sup>¶</sup>	14.3 [6.3, 39.7] <sup>†</sup>	47.8 [24.7, 88.2] <sup>¶†</sup>	<0.05
SpO <sub>2</sub> basal (%)	92 [90, 94] <sup>*</sup>	94 [93, 94] <sup>**†</sup>	91 [90, 93] <sup>†</sup>	<0.05
SpO <sub>2</sub> min (%)	85 [83, 87] <sup>*¶</sup>	80 [73, 83] <sup>*†</sup>	76.5 [71, 81] <sup>¶†</sup>	<0.05
SpO <sub>2</sub> avg (%)	91.5 [89, 94] <sup>¶</sup>	92 [90, 93] <sup>†</sup>	90 [88, 92] <sup>¶†</sup>	<0.05

Los valores se proporcionan en forma de mediana y [rango intercuartil].

CT90: tiempo acumulado de sueño con una saturación inferior al 90%; EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); IA: índice de apnea; IAH: índice de apnea-hipopnea; IH: índice de hipopnea; Nx: porcentaje de tiempo de sueño en fase x; ODI3: índice de desaturaciones mayores o iguales al 3% por hora de sueño; PSG: polisomnografía; REM: porcentaje de tiempo de sueño en fase *rapid eye movement*; SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño; SpO<sub>2</sub>avg: saturación de oxígeno en sangre promedio durante la noche; SpO<sub>2</sub>basal: saturación de oxígeno en sangre basal; SpO<sub>2</sub>min: saturación de oxígeno mínima durante el registro nocturno; TTS: tiempo total de sueño.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y SAHS ( $p$ -valor <0.05)

¶ Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS ( $p$ -valor <0.05)

† Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAHS y EPOC+SAHS ( $p$ -valor <0.05)

En relación a los índices oximétricos de la PSG, los pacientes sin SAHS (grupo EPOC) mostraron valores de ODI3 significativamente menores con los sujetos con apnea del sueño de los grupos SAHS y EPOC+SAHS. Por otro lado, los pacientes con síndrome overlap se caracterizaron por valores de CT90 significativamente mayores que los pacientes de los grupos EPOC y SAHS, así como saturación media y mínima significativamente menores. De forma similar, el grupo SAHS mostró saturaciones basales y mínimas significativamente menores que los pacientes solo con EPOC.

A modo de resumen, aunque los pacientes con síndrome overlap (EPOC+SAHS) mostraron un mayor IAH mediano que los pacientes del grupo SAHS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes con un síndrome de overlap mostraron un valor de CT90 significativamente mayor, tanto con respecto al grupo de solo EPOC como a los pacientes solo con SAHS.

En la Tabla 5 se muestran los índices de frecuencia de pulso y saturación proporcionados por el dispositivo portátil de pulsioximetría. Los pacientes con síndrome overlap mostraron en promedio una frecuencia de pulso significativamente mayor que los pacientes con solo SAHS, lo que concuerda con la mayor frecuencia cardiaca asociada a la presencia de EPOC. Los pacientes solo con EPOC presentaron mayor frecuencia de pulso media que los pacientes de SAHS, aunque sin diferencias significativas por el total solapamiento de los intervalos de confianza. No se encontraron diferencias estadísticas en el resto de variables de pulso. En cuanto a las variables oximétricas, se observaron las mismas tendencias que en los índices derivados de la PSG, con ligeras diferencias que se deberían a la particular forma de proporcionar algunos índices, como la saturación media, por parte del pulsioxímetro y a la contabilización de todo el tiempo de registro al calcular cada índice, en lugar de solo el tiempo de sueño considerado en la PSG.

**Tabla 5.** Índices de pulsioximetría para los grupos de pacientes bajo estudio proporcionados por el pulsioxímetro portátil Nonin Wrist Ox2 3150.

Índice pulsioximetría	EPOC (n = 22)	SAHS (n = 213)	EPOC + SAHS (n = 62)	p-valor
FP media	69.2 [61.5, 73.0]	62.7 [57.4, 71.0] <sup>†</sup>	66.9 [59.1, 77.1] <sup>†</sup>	<0.05
FP máxima	95 [92, 102]	98 [89, 105]	92.5 [87, 105]	N.S.
FP mínima	53 [50, 57]	49 [45, 54]	51 [43, 55]	N.S.
SpO <sub>2</sub> media sin eventos 3%	90.5 [88.9, 92.6] <sup>*</sup>	91.9 [90.8, 93.0] <sup>*†</sup>	89.3 [86.2, 90.7] <sup>†</sup>	<0.05
SpO <sub>2</sub> media en las desaturaciones ≥3%	88.7 [87.1, 90.8] <sup>¶</sup>	89.1 [86.8, 90.2] <sup>†</sup>	85.9 [83.7, 88.0] <sup>¶†</sup>	<0.05
SpO <sub>2</sub> mínima	82 [79, 83] <sup>*¶</sup>	79 [73, 83] <sup>*†</sup>	75.0 [69.5, 80.0] <sup>¶†</sup>	<0.05
CT90	32.7 [5.5, 72.5]	10.0 [3.4, 38.2] <sup>†</sup>	60.6 [29.9, 93.8] <sup>†</sup>	<0.05
ODI3	11.6 [6.0, 15.2] <sup>*¶</sup>	24.2 [15.6, 42.3] <sup>*</sup>	28.0 [15.3, 46.8] <sup>¶</sup>	<0.05

Los valores se presentan en forma de mediana y [rango intercuartil].

CT90: porcentaje de tiempo con saturación por debajo del 90%; EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin SAHS moderado-severo; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con síndrome overlap; FP: frecuencia de pulso; SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño moderado-severo sin EPOC; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre; ODI3: índice de desaturaciones ≥3% por hora de registro.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y SAOS (p-valor <0.05)

¶ Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAOS (p-valor <0.05)

† Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAOS y EPOC+SAOS (p-valor <0.05)

Respecto al preprocesado automático de la señal de PRV, en el grupo EPOC, el promedio de artefactos presentes en el registro de pulsioximetría fue del 0.52%, debiendo descartarse 30 segmentos de 5 minutos correspondientes al mismo sujeto, sin que esto supusiese la eliminación del registro. En el grupo SAHS, el porcentaje de artefactos fue, en promedio, del 0.43%, dando lugar a la eliminación de 228 segmentos correspondientes a 15 sujetos diferentes, sin que ello supusiera la eliminación de ninguno de los registros. Finalmente, en el grupo EPOC+SAHS, el promedio de artefactos fue del 0.53%, con la eliminación de 63 segmentos de 5 minutos de 9 pacientes, siendo uno de ellos eliminado por presentar un tiempo de registro efectivo final (tras el rechazo de artefactos) inferior a 3 horas (TTR = 2.67 horas).

La Tabla 6 muestra de forma resumida el resultado de la etapa de preprocesado automático, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de registro efectivo entre los grupos bajo estudio.

En relación con los parámetros de función pulmonar (Tabla 7) obtenidos en la espirometría, de forma general, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables espirométricas de los pacientes con EPOC y con EPOC+SAHS.

**Tabla 6.** Resumen de la etapa de preprocesado automático de los registros de frecuencia de pulso.

Grupo	EPOC	SAHS	EPOC+SAHS	<i>p</i> -valor
Artefactos (%)	0.25 [0.09, 0.62]	0.10 [0.04, 0.29]	0.18 [0.04, 0.69]	0.078
Duración efectiva (h)	7.54 [5.71, 8.16]	7.20 [6.09, 8.18]	7.52 [6.49, 8.29]	0.581

Los valores se proporcionan en forma de mediana y [rango intercuartil].

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

**Tabla 7.** Variables espirométricas en pacientes con EPOC: grupos EPOC y EPOC+SAHS (overlap).

Variables espirométricas	EPOC	EPOC+SAHS	<i>p</i> -valor
FVC (litros)	3.2 [2.3, 3.8]	2.6 [2.2, 3.5]	N.S.
FVC (%)	91 [72.8, 100]	77.3 [67, 92]	<0.05
FEV <sub>1</sub> (litros)	1.9 [1.5, 2.2]	1.6 [1.3, 2.1]	N.S.
FEV <sub>1</sub> (%)	68.5 [55.0, 83.2]	62.5 [54.3, 73.0]	N.S.
FEV <sub>1</sub> /FVC	59.4 [50.1, 65.2]	60.9 [52.0, 65.4]	N.S.
Mejoría del FVC	3.3 [2.6, 11.0]	3.9 [2.5, 7.3]	N.S.
Mejoría del FEV <sub>1</sub>	3.9 [2, 8]	3 [1.6, 5.3]	N.S.

Los valores se proporcionan en forma de mediana y [rango intercuartil].

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); FEV<sub>1</sub>: Volumen expirado forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; N.S.: diferencias estadísticamente no significativas.



Respecto a la severidad de la EPOC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.05$ ) con respecto a la clasificación GOLD entre los pacientes de los grupos EPOC y overlap (GOLD 1: 31.8% vs. 14.0%; GOLD 2: 54.5% vs. 66.0%; GOLD 3: 13.6% vs. 19.4%). En ambos grupos predominaron los pacientes con grado de severidad GOLD 2. El grupo de pacientes en el que se produjo el mayor número de casos GOLD 3 fue el grupo overlap, mientras que en el grupo de pacientes con EPOC fue donde se incluyó el mayor número de sujetos clasificados como GOLD 1. Con respecto al fenotipo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### 5.3. Análisis automático de la señal PRV

La Tabla 8 muestra los resultados del análisis del registro nocturno de PRV. En relación a las variables clásicas en el dominio del tiempo, los pacientes del grupo EPOC+SAHS (síndrome overlap) presentaron valores nocturnos (larga duración: derivados de la PSG) de AVNN significativamente menores ( $p$ -valor  $<0.05$ ) que los pacientes con SAHS sin EPOC, es decir, menor tiempo entre pulsos o mayor frecuencia de pulso. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EPOC con y sin SAHS (EPOC+SAHS vs. EPOC). De forma similar, no se encontraron diferencias significativas para las medidas temporales convencionales SDNN y RMSSD entre ninguno de los grupos bajo estudio, lo que sugeriría que la presencia o ausencia de SAHS entre pacientes con EPOC, así como la presencia o ausencia de EPOC en pacientes con SAHS no afecta significativamente en las características globales de la señal de PRV durante la noche.

Las Figuras 7 (a)-(b) muestran el espectro de potencia normalizado promediado para todos los pacientes de cada grupo de estudio. Es posible observar que las PSDs del registro nocturno de PRV de los 2 grupos con presencia de SAHS (SAHS y EPOC+SAHS) muestran una distribución de la potencia espectral similar, mientras que los pacientes con EPOC sin SAHS muestran un perfil diferente, especialmente en la banda VLF de muy bajas frecuencias.

**Tabla 8.** Estadísticos clásicos en los dominios del tiempo y de la frecuencia y características no lineales de la señal PRV para los grupos de pacientes bajo estudio.

	<b>EPOC</b>	<b>SAHS</b>	<b>EPOC+SAHS</b>	<b>p-valor</b>
<b>Análisis en el dominio del tiempo</b>				
AVNN	0.873 [0.825, 0.980]	0.961 <sup>†</sup> [0.852, 1.051]	0.906 <sup>†</sup> [0.787, 1.022]	0.026 ( $p < 0.05$ )
SDNN	0.066 [0.058, 0.074]	0.075 [0.062, 0.094]	0.071 [0.056, 0.090]	0.088 (N.S.)
RMSSD ( $10^{-4}$ )	0.577 [0.466, 0.756]	0.724 [0.578, 0.863]	0.686 [0.522, 0.831]	0.071 (N.S.)
<b>Análisis en el dominio de la frecuencia</b>				
VLFn	0.802 [0.774, 0.825]	0.821 [0.792, 0.844]	0.812 [0.772, 0.844]	0.061 (N.S.)
LFn	0.938 [0.931, 0.961]	0.951 <sup>†</sup> [0.934, 0.962]	0.941 <sup>†</sup> [0.930, 0.956]	0.028 ( $p < 0.05$ )
HF <sub>n</sub>	0.062 [0.039, 0.069]	0.049 <sup>†</sup> [0.038, 0.066]	0.059 <sup>†</sup> [0.044, 0.070]	0.028 ( $p < 0.05$ )
LF/HF	15.243 [13.569, 24.926]	19.419 <sup>†</sup> [14.179, 25.343]	15.881 <sup>†</sup> [13.301, 21.673]	0.028 ( $p < 0.05$ )
SAHSF <sub>n</sub>	0.282 <sup>*¶</sup> [0.240, 0.302]	0.308 <sup>*</sup> [0.274, 0.351]	0.310 <sup>¶</sup> [0.268, 0.357]	0.022 ( $p < 0.05$ )
<b>Análisis no lineal</b>				
SampEn	0.212 <sup>¶</sup> [0.151, 0.267]	0.241 <sup>†</sup> [0.189, 0.325]	0.267 <sup>¶†</sup> [0.210, 0.407]	0.022 ( $p < 0.05$ )

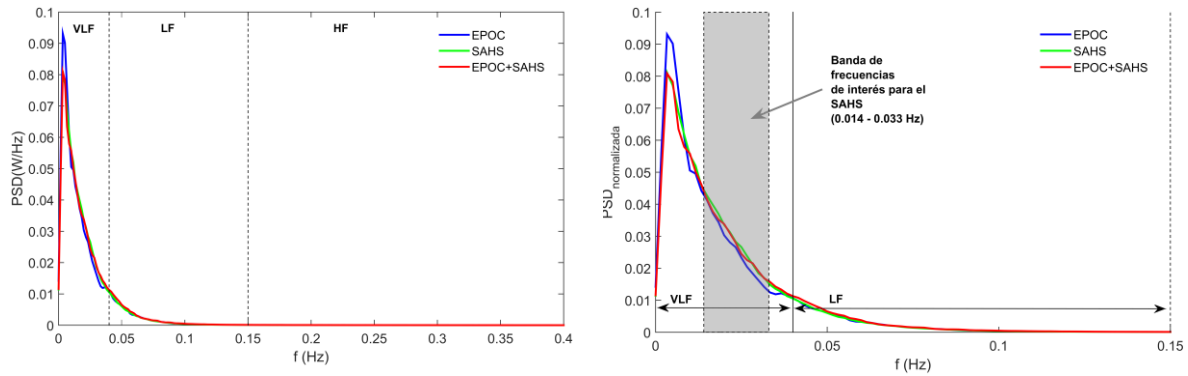
Los valores se presentan en forma de mediana y [rango intercuartil].

AVNN: promedio del intervalo entre pulsos; EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); HF<sub>n</sub>: potencia espectral normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: relación entre la potencia espectral a bajas y altas frecuencias o balance simpático-vagal; LFn: potencia espectral normalizada en la banda de bajas frecuencias; SAHSF<sub>n</sub>: potencia espectral normalizada en la banda de frecuencias relacionada con la periodicidad de los eventos apneicos; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SampEn: entropía muestral; SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; VLFn: potencia espectral normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

\* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y SAHS ( $p < 0.05$ )

¶ Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos EPOC y EPOC+SAHS ( $p < 0.05$ )

† Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SAHS y EPOC+SAHS ( $p < 0.05$ )



**Figura 7.** Espectro de potencia promedio para todos los pacientes de cada grupo. (a) Bandas espectrales clásicas y (b) detalle de la banda de frecuencia de interés para el SAHS.

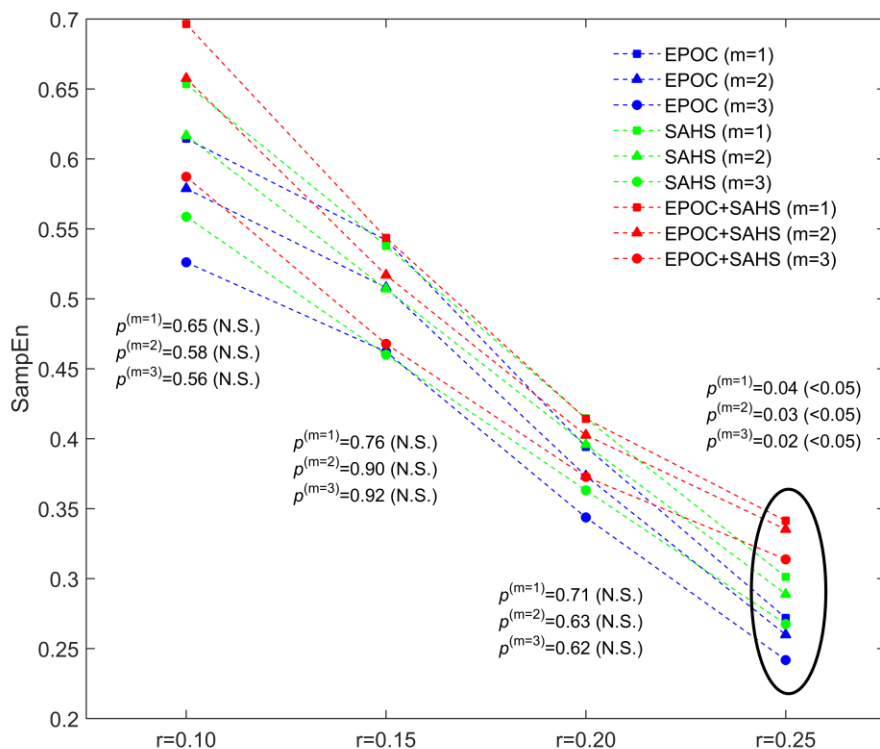
En la Figura 7 (b) se ha destacado (región color gris claro) la banda de frecuencias de interés relacionada comúnmente con el SAHS (0.014 – 0.033 Hz), en la que es posible observar el incremento de potencia típicamente asociado a la recurrencia de los eventos apneicos y sus episodios de bradicardia-taquicardia, tanto en el grupo SAHS como en el EPOC+SAHS.

En la Tabla 8 también se muestran los valores normalizados de potencia en las bandas clásicas HF y LF, como indicadores de la actividad parasimpática y simpática, respectivamente. La relación LF/HF representa el balance entre la actividad simpática parasimpática. Analizando exhaustivamente estas variables procedentes de las bandas espectrales clásicas, se observa que los pacientes del grupo SAHS mostraron valores de VLFn, LFn y LF/HF mayores, así como valores de HFn menores que los pacientes con EPOC y sin apnea del sueño, aunque esta tendencia no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, los pacientes con SAHS presentaron durante la noche una mayor hiperactividad simpática con respecto a los pacientes con EPOC como consecuencia de un incremento en los valores de potencia en la banda LF y un descenso en la banda HF. De forma similar, los pacientes del grupo SAHS se caracterizaron por presentar valores de LFn y LF/HF significativamente mayores ( $p$ -valor  $<0.05$ ), así como HFn significativamente menor, que el grupo de pacientes con síndrome overlap (EPOC+SAHS). En este punto, es importante destacar que las medidas convencionales en los dominios del tiempo y de la frecuencia no

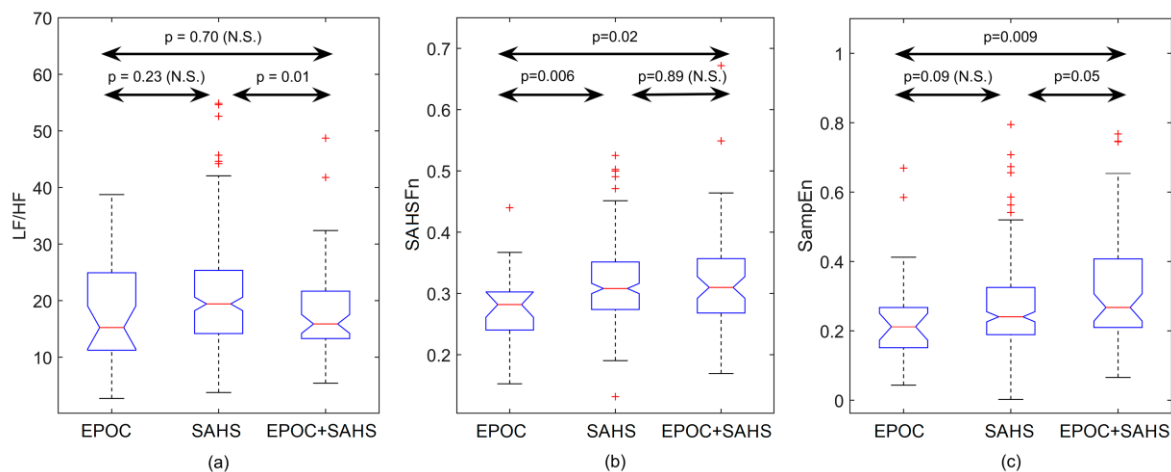
mostraron diferencias estadísticamente significativas en los registros nocturnos de PRV entre los pacientes con EPOC y con EPOC+SAHS. Por el contrario, si nos centramos en la banda de frecuencias de interés relacionada con el SAHS, los pacientes con EPOC sin SAHS moderado-severo mostraron una potencia en dicha banda significativamente menor ( $p$ -valor  $<0.05$ ) que los pacientes del grupo EPOC+SAHS (menor SAHSFn). Igualmente, el grupo EPOC también mostró valores de SAHSFn significativamente menores ( $p$ -valor  $<0.05$ ) que el grupo SAHS.

En cuanto al análisis no lineal, la Figura 8 muestra la influencia de los cambios en los valores de los parámetros de entrada  $m$  y  $r$  en el cálculo de SampEn para la cuantificación de la irregularidad de los registros nocturnos de PRV. Valores pequeños de ambos parámetros no permiten capturar las diferencias en irregularidad entre los pacientes bajo estudio. Por el contrario, empleando los valores más altos de estos parámetros es posible maximizar las diferencias entre cada uno de los grupos. En concreto, las mayores diferencias estadísticamente significativas (menor  $p$ -valor) se alcanzaron empleando  $m = 3$  y  $r = 0.25$  veces la SD de la serie temporal. Usando esta configuración de parámetros, los pacientes con EPOC y SAHS (overlap) mostraron valores de SampEn significativamente mayores ( $p$ -valor  $<0.05$ ) que los pacientes con EPOC sin SAHS concomitante. Más aún, los pacientes con síndrome overlap mostraron valores de SampEn significativamente más elevados que los pacientes con solo SAHS.

En vista de estos resultados, es importante destacar una tendencia hacia mayores valores de entropía, es decir, mayor irregularidad en el registro nocturno de PRV, en primer lugar, entre los grupos EPOC y SAHS y, en segundo lugar, entre el grupo SAHS y el EPOC+SAHS. La Figura 9 ilustra esta tendencia visible en las medidas de SampEn. Esta misma tendencia también se observa en la variable SAHSFn, aunque sin alcanzar el mismo nivel de significación que en el caso de la entropía. Por el contrario, empleando las medidas espectrales comunes de las bandas de frecuencia tradicionales derivadas del análisis del ECG, los pacientes con EPOC y SAHS mostraron un ligero aumento no significativo de los valores de potencia en comparación a los pacientes del grupo con solo EPOC, así como valores significativamente menores que los pacientes con SAHS de forma aislada.



**Figura 8.** Cambios en el valor medio de entropía para los grupos bajo estudio al variar los parámetros de entrada del algoritmo de SampEn. Todos los  $p$ -valores se han obtenido tras corregir por múltiples comparaciones.



**Figura 9.** Diagramas de cajas mostrando la distribución de los datos de (a) relación LF/HF, (b) potencia espectral en la banda de interés del SAHS y (c) SampEn, para los grupos bajo estudio.

### 5.4. Correlaciones entre las variables bajo estudio

La Tabla 9 muestra la correlación entre los índices de la función autonómica cardiaca y la función pulmonar. Solamente FEV<sub>1</sub>/FVC alcanzó correlaciones significativas, aunque débiles, con algún índice automático, concretamente con SAHSFn ( $\rho = 0.289$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ) y SDNN ( $\rho = 0.278$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ). Por el contrario, múltiples características del registro nocturno de PRV alcanzaron correlaciones significativas con las variables de la PSG.

**Tabla 9.** Correlación entre las características temporales, espectrales y no lineales del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la función pulmonar.

	SampEn	VLFn	LFn	HFn	LF/HF	SAHSFn	AVNN	SDNN	RMSSD
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.120 ( $p=0.278$ )	0.210 ( $p=0.055$ )	0.053 ( $p=0.634$ )	-0.053 ( $p=0.634$ )	0.053 ( $p=0.632$ )	0.289** <0.05	-0.036 ( $p=0.745$ )	0.278* <0.05	0.061 ( $p=0.578$ )
FEV <sub>1</sub> (l)	-0.054 ( $p=0.627$ )	0.092 ( $p=0.407$ )	0.119 ( $p=0.281$ )	-0.119 ( $p=0.281$ )	0.119 ( $p=0.281$ )	0.078 ( $p=0.479$ )	-0.064 ( $p=0.562$ )	0.072 ( $p=0.513$ )	0.008 ( $p=0.946$ )
FEV <sub>1</sub> (%)	-0.129 ( $p=0.241$ )	0.064 ( $p=0.565$ )	0.112 ( $p=0.309$ )	-0.112 ( $p=0.309$ )	0.112 ( $p=0.311$ )	0.089 ( $p=0.420$ )	-0.081 ( $p=0.466$ )	0.125 ( $p=0.255$ )	-0.025 ( $p=0.820$ )
Mejoría FEV <sub>1</sub>	0.080 ( $p=0.474$ )	0.020 ( $p=0.860$ )	0.125 ( $p=0.264$ )	-0.125 ( $p=0.264$ )	0.125 ( $p=0.264$ )	0.096 ( $p=0.390$ )	0.016 ( $p=0.888$ )	0.003 ( $p=0.979$ )	0.182 ( $p=0.102$ )
FVC (l)	0.025 ( $p=0.819$ )	-0.007 ( $p=0.952$ )	0.114 ( $p=0.302$ )	-0.114 ( $p=0.302$ )	0.114 ( $p=0.303$ )	-0.076 ( $p=0.492$ )	-0.052 ( $p=0.636$ )	-0.062 ( $p=0.573$ )	-0.023 ( $p=0.837$ )
FVC (%)	-0.051 ( $p=0.648$ )	-0.112 ( $p=0.310$ )	0.029 ( $p=0.793$ )	-0.029 ( $p=0.793$ )	0.028 ( $p=0.797$ )	-0.159 ( $p=0.149$ )	-0.125 ( $p=0.257$ )	-0.110 ( $p=0.321$ )	-0.152 ( $p=0.167$ )
Mejoría FVC	0.118 ( $p=0.290$ )	0.071 ( $p=0.527$ )	0.070 ( $p=0.534$ )	-0.070 ( $p=0.534$ )	0.070 ( $p=0.534$ )	0.033 ( $p=0.771$ )	0.075 ( $p=0.501$ )	-0.108 ( $p=0.335$ )	0.016 ( $p=0.883$ )

Los valores se presentan en forma de índice de correlación de Spearman ( $\rho$ ) y significación ( $p$ -valor).

AVNN: promedio del intervalo entre pulsos; FEV<sub>1</sub>: Volumen expirado forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; HFn: potencia espectral normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: relación entre la potencia espectral a bajas y altas frecuencias o balance simpático-vagal; LFn: potencia espectral normalizada en la banda de bajas frecuencias; SAHSFn: potencia espectral normalizada en la banda de frecuencias relacionada con la periodicidad de los eventos apneicos; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SampEn: entropía muestral; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; VLFn: potencia espectral normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.05$ )

\*\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.01$ )

En la Tabla 10 se observa que, aunque estadísticamente significativas, estas correlaciones fueron débiles, destacando la relación entre el IAH con SAHSFn ( $\rho = 0.263$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ) y con SDNN ( $\rho = 0.215$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ); ODI3 y SAHSFn ( $\rho = 0.270$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ); CT90 y AVNN ( $\rho = 0.230$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ); y SpO<sub>2</sub><sub>avg</sub> y AVNN ( $\rho = 0.216$ ;  $p$ -valor  $<0.05$ ).

**Tabla 10.** Correlación entre las características temporales, espectrales y no lineales del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la PSG.

	SampEn	VLFn	LFn	HFn	LF/HF	SAHSFn	AVNN	SDNN	RMSSD
IAH (eventos/h)	0.067 ( $p=0.251$ )	0.148* <0.05	0.161** <0.05	-0.161** <0.05	0.161** <0.05	0.263** <0.05	-0.086 ( $p=0.137$ )	0.215** <0.05	0.094 ( $p=0.107$ )
ODI3 (eventos/h)	0.050 ( $p=0.387$ )	0.126* <0.05	0.161** <0.05	-0.161** <0.05	0.161** <0.05	0.270** <0.05	-0.143* <0.05	0.202** <0.05	0.052 ( $p=0.371$ )
CT90 (%)	0.075 ( $p=0.195$ )	0.003 ( $p=0.961$ )	-0.122* <0.05	0.122* <0.05	-0.122* <0.05	0.064 ( $p=0.269$ )	-0.230** <0.05	0.003 ( $p=0.959$ )	-0.128* <0.05
SpO <sub>2</sub> <sub>basal</sub> (%)	-0.042 ( $p=0.470$ )	0.031 ( $p=0.592$ )	0.180** <0.05	-0.180** <0.05	0.180** <0.05	0.009 ( $p=0.878$ )	0.173** <0.05	0.042 ( $p=0.472$ )	0.118* <0.05
SpO <sub>2</sub> <sub>min</sub> (%)	-0.027 ( $p=0.648$ )	-0.136* <0.05	-0.029 ( $p=0.613$ )	0.029 ( $p=0.613$ )	-0.029 ( $p=0.614$ )	-0.180** <0.05	0.197** <0.05	-0.103 ( $p=0.076$ )	0.001 ( $p=0.990$ )
SpO <sub>2</sub> <sub>avg</sub> (%)	-0.073 ( $p=0.210$ )	-0.010 ( $p=0.862$ )	0.134* <0.05	-0.134* <0.05	0.134* <0.05	-0.069 ( $p=0.234$ )	0.216** <0.05	-0.005 ( $p=0.933$ )	0.090 ( $p=0.120$ )

Los valores se presentan en forma de índice de correlación de Spearman ( $\rho$ ) y significación ( $p$ -valor).

AVNN: promedio del intervalo entre pulsos; CT90: tiempo acumulado de sueño con una saturación inferior al 90%; HFn: potencia espectral normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: relación entre la potencia espectral a bajas y altas frecuencias o balance simpático-vagal; LFn: potencia espectral normalizada en la banda de bajas frecuencias; ODI3: índice de desaturaciones mayores o iguales al 3% por hora de sueño; SAHSFn: potencia espectral normalizada en la banda de frecuencias relacionada con la periodicidad de los eventos apnéicos; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SampEn: entropía muestral; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; SpO<sub>2</sub><sub>avg</sub>: saturación de oxígeno en sangre promedio durante la noche; SpO<sub>2</sub><sub>basal</sub>: saturación de oxígeno en sangre basal; SpO<sub>2</sub><sub>min</sub>: saturación de oxígeno mínima durante el registro nocturno; VLFn: potencia espectral normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.05$ )

\*\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.01$ )

Además, se encontraron correlaciones significativas, aunque también débiles, entre el IAH y los índices LFn, HFn y LF/HF, pero no entre el IAH de la PSG y SampEn. Al tener en cuenta los grupos bajo estudio (EPOC, SAHS, EPOC+SAHS) no se evidenciaron correlaciones con la entropía en ninguno de ellos. En pacientes con SAHS el IAH se correlacionó con LFn, HFn y LF/HF. En el caso de los pacientes con síndrome overlap, la correlación se estableció únicamente con la banda VLFn ( $\rho = 0.400$ ;  $p$ -valor  $< 0.01$ ). El CT90 no se correlacionó con ninguno de los parámetros descritos previamente en cada uno de los grupos de estudio.

Las Tablas 11 y 12 muestran las correlaciones entre SampEn y las variables de función pulmonar y polisomnográficas, respectivamente, para cada grupo de pacientes bajo estudio. Es necesario destacar que no se alcanzaron correlaciones significativas entre la entropía y las diferentes variables clínicas, siendo las relaciones más notables con la mejoría en el FEV<sub>1</sub> ( $\rho = 0.378$ ;  $p$ -valor = 0.091) y la FVC ( $\rho = -0.415$ ;  $p$ -valor = 0.055) en el grupo EPOC y con la SpO<sub>2</sub><sub>min</sub> ( $\rho = 0.214$ ;  $p$ -valor = 0.094) en el grupo EPOC+SAHS. Finalmente, la Tabla 13 muestra la correlación entre SampEn y el resto de índices autonómicos cardíacos para toda la población, así como para cada uno de los grupos de pacientes.

De forma global (toda la población), destaca la correlación entre SampEn y los índices SDNN, RMSSD, VLFn y SAHSFn. Además, son especialmente elevadas a la vez que estadísticamente significativas, las correlaciones entre la entropía y RMSSD, VLFn, LFn, HFn y LF/HF en el grupo EPOC, así como con SDNN, RMSSD y VLFn en el grupo SAHS. En el grupo de pacientes con síndrome overlap (EPOC+SAHS) SampEn solo se correlacionó de forma significativa con SDNN.



**Tabla 11.** Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la función pulmonar para cada grupo de pacientes con EPOC bajo estudio.

Variable	EPOC	EPOC+SAHS
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.336 ( <i>p</i> =0.127)	-0.075 ( <i>p</i> =0.563)
FEV <sub>1</sub> (litros)	-0.213 ( <i>p</i> =0.341)	0.010 ( <i>p</i> =0.939)
FEV <sub>1</sub> (%)	-0.291 ( <i>p</i> =0.189)	-0.046 ( <i>p</i> =0.723)
Mejoría FEV <sub>1</sub>	0.378 ( <i>p</i> =0.091)	0.029 ( <i>p</i> =0.825)
FVC (litros)	-0.029 ( <i>p</i> =0.897)	0.115 ( <i>p</i> =0.373)
FVC (%)	-0.415 ( <i>p</i> =0.055)	0.144 ( <i>p</i> =0.265)
Mejoría FVC	0.339 ( <i>p</i> =0.133)	0.062 ( <i>p</i> =0.633)

Los valores se presentan en forma de índice de correlación de Spearman (*rho*) y significación (*p*-valor).

EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); FEV<sub>1</sub>: Volumen expirado forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; N.S.: diferencias estadísticamente no significativas.

**Tabla 12.** Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables derivadas de la PSG para cada grupo de pacientes bajo estudio.

Variable	EPOC	SAHS	EPOC+SAHS
IAH (eventos/h)	0.192 ( <i>p</i> =0.392)	0.046 ( <i>p</i> =0.508)	-0.094 ( <i>p</i> =0.467)
ODI3 (eventos/h)	0.236 ( <i>p</i> =0.290)	0.019 ( <i>p</i> =0.781)	-0.076 ( <i>p</i> =0.560)
CT90 (%)	-0.002 ( <i>p</i> =0.992)	0.036 ( <i>p</i> =0.600)	0.028 ( <i>p</i> =0.827)
SpO <sub>2</sub> <sub>basal</sub> (%)	-0.072 ( <i>p</i> =0.752)	-0.027 ( <i>p</i> =0.697)	0.058 ( <i>p</i> =0.657)
SpO <sub>2</sub> <sub>min</sub> (%)	-0.142 ( <i>p</i> =0.528)	-0.011 ( <i>p</i> =0.869)	0.214 ( <i>p</i> =0.094)
SpO <sub>2</sub> <sub>avg</sub> (%)	0.005 ( <i>p</i> =0.982)	-0.035 ( <i>p</i> =0.615)	-0.019 ( <i>p</i> =0.886)

Los valores se presentan en forma de índice de correlación de Spearman (*rho*) y significación (*p*-valor).

CT90: tiempo acumulado de sueño con una saturación inferior al 90%; EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); IAH: índice de apnea-hipopnea; ODI3: índice de desaturaciones mayores o iguales al 3% por hora de sueño; SAHS: grupo de pacientes con apnea obstructiva del sueño moderado-severo; SpO<sub>2</sub><sub>avg</sub>: saturación de oxígeno en sangre promedio durante la noche; SpO<sub>2</sub><sub>basal</sub>: saturación de oxígeno en sangre basal; SpO<sub>2</sub><sub>min</sub>: saturación de oxígeno mínima durante el registro nocturno.

**Tabla 13.** Correlación entre SampEn del registro nocturno de PRV y las variables automáticas derivadas del análisis temporal y espectral convencional para cada grupo de pacientes bajo estudio.

Variable	Todos	EPOC	SAHS	EPOC+SAHS
AVNN	0.003 ( $p=0.959$ )	0.034 ( $p=0.880$ )	0.065 ( $p=0.347$ )	-0.140 ( $p=0.276$ )
SDNN	-0.219 ( $<0.05$ )**	-0.266 ( $p=0.231$ )	-0.179 ( $<0.05$ )**	-0.379 ( $<0.05$ )**
RMSSD ( $10^{-4}$ )	0.304 ( $<0.05$ )**	0.630 ( $<0.05$ )**	0.322 ( $<0.05$ )**	0.136 ( $p=0.291$ )
VLFn	-0.276 ( $<0.05$ )**	-0.594 ( $<0.05$ )**	-0.292 ( $<0.05$ )**	-0.215 ( $p=0.093$ )
LFn	0.093 ( $p=0.112$ )	0.574 ( $<0.05$ )**	0.126 ( $p=0.068$ )	-0.157 ( $p=0.223$ )
HFn	-0.093 ( $p=0.112$ )	-0.574 ( $<0.05$ )**	-0.126 ( $p=0.068$ )	0.157 ( $p=0.223$ )
LF/HF	0.093 ( $p=0.112$ )	0.574 ( $<0.05$ )**	0.126 ( $p=0.068$ )	-0.157 ( $p=0.223$ )
SAHSFn	0.135 ( $<0.05$ )*	0.376 ( $p=0.086$ )	0.096 ( $p=0.163$ )	0.095 ( $p=0.462$ )

Los valores se presentan en forma de índice de correlación de Spearman ( $\rho$ ) y significación ( $p$ -valor).

AVNN: promedio del intervalo entre pulsos; EPOC: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC+SAHS: grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño simultáneamente (síndrome overlap); HFn: potencia espectral normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: relación entre la potencia espectral a bajas y altas frecuencias o balance simpático-vagal; LFn: potencia espectral normalizada en la banda de bajas frecuencias; SAHSFn: potencia espectral normalizada en la banda de frecuencias relacionada con la periodicidad de los eventos apneicos; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SAHS: grupo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; VLFn: potencia espectral normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.05$ )

\*\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.01$ )

## 6. DISCUSIÓN

EPOC y SAHS son dos enfermedades altamente prevalentes y heterogéneas. Comparten en común la presencia de un proceso inflamatorio crónico. Ambas patologías representan dos modelos de hipoxia nocturna diferentes. Mientras que la hipoxemia en pacientes con EPOC es predominante en fase REM, en pacientes con SAHS las desaturaciones tienen un claro carácter intermitente asociado a los episodios de apnea. Los pacientes con síndrome overlap comparten ambos comportamientos. Durante el sueño no solamente se produce una situación de hipoxia, sino que, además, está descrito un incremento de la actividad simpática y estrés oxidativo [222]. En los últimos años ha habido un gran interés por tratar de entender y controlar la influencia de condiciones potencialmente relevantes en pacientes con EPOC, como es su asociación con el SAHS, especialmente en relación con las implicaciones cardiovasculares [207].

En este sentido, algunos estudios han objetivado cambios significativos en la dinámica cardiovascular de pacientes con EPOC en diferentes situaciones, como al realizar ejercicio,

durante el sueño, en los episodios de exacerbación aguda o en respuesta a la medicación [165, 168]. El patrón recurrente de bradicardia/taquicardia asociado a los episodios apnéicos que sufren los pacientes con SAHS tiene importantes consecuencias hemodinámicas y cardiovasculares [112, 118], tanto en vigilia como durante las horas de sueño [93]. Dado que el SAHS y la EPOC se asocian frecuentemente, las últimas recomendaciones sugieren la detección de trastornos respiratorios relacionados con el sueño en aquellos pacientes con EPOC que muestren algún síntoma [162, 196, 205].

En la actualidad, está ampliamente aceptado que la mayoría de los sistemas fisiológicos tienen un comportamiento complejo. Esta complejidad es un fenómeno fisiológico de carácter adaptativo frente a perturbaciones externas, con la finalidad de poder conservar la homeostasis del sistema. Una de las señales fisiológicas más ampliamente estudiada es la HRV, si bien, apenas ha sido evaluada en el contexto de dos enfermedades de bajo grado de inflamación, como son el SAHS y la EPOC. Ambas enfermedades se asocian a una mayor morbimortalidad, principalmente por enfermedad cardiovascular, que estaría asociado a cada uno de sus respectivos contextos de hipoxia.

En la presente Tesis Doctoral, se han empleado tanto índices convencionales en los dominios del tiempo y de la frecuencia como nuevas medidas no lineales de irregularidad (SampEn), para caracterizar la influencia de la EPOC y del SAHS sobre la modulación cardíaca nocturna, de cada patología por separado y de forma conjunta (síndrome overlap). Como alternativa a la señal de HRV derivada del ECG en el estudio de la función autonómica cardíaca, en esta Tesis se ha empleado la señal de PRV obtenida mediante pulsioximetría nocturna no supervisada en el domicilio del paciente.

Los índices clásicos en el dominio del tiempo se emplearon para caracterizar de forma global los cambios en el registro de PRV, mientras que la potencia en las bandas espectrales tradicionales se utilizó para evaluar la actividad simpática y parasimpática durante la noche relacionada con la presencia de ambas patologías. Como principales novedades de esta Tesis, se propuso calcular la potencia en la banda de frecuencias relacionada con la pseudo-

periodicidad de los eventos apneicos y los cambios de larga duración mediante la cuantificación de la irregularidad del registro nocturno de PRV, para obtener información adicional sobre los mecanismos iniciados por ambas enfermedades y su potencial afectación sobre el control autonómico cardíaco.

## **6.1. Características de la población bajo estudio**

El grupo de pacientes con síndrome overlap presentó una edad media significativamente más elevada y una proporción mayor de pacientes varones que los grupos con EPOC y SAHS de forma aislada. Ambas características podrían explicar la mayor presencia de comorbilidad en este grupo, siendo por lo general pacientes más complejos.

La presencia de obesidad en pacientes con EPOC es un indicador de que puede haber un SAHS asociado. En nuestra serie no hubo diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal con respecto a los tres grupos, si bien, hubo una ligera tendencia a un mayor grado de obesidad en los pacientes del grupo overlap.

La EPOC y el SAHS son enfermedades que tienen en común la presencia de comorbilidades con importante repercusión sobre la función autonómica cardíaca. En relación con la patología cardíaca, ninguno de los pacientes bajo estudio presentó arritmias, si bien en la literatura se describe una mayor tendencia a presentar mayor arritmogeneidad, la cual ha sido atribuida a la hipoxemia nocturna [170]. De forma similar, tal como está descrito en la literatura relativa a la comorbilidad cardiovascular, tanto la hipertensión arterial como la cardiopatía isquémica fueron más frecuentes en los pacientes con síndrome overlap [196, 223]. Concretamente, en la muestra bajo estudio (ver Tabla 2), los pacientes con EPOC y SAHS simultáneamente presentaron de forma significativa una mayor prevalencia de hipertensión y de cardiopatía isquémica con respecto a los pacientes que solo presentaban SAHS de forma aislada. La misma tendencia también se observó con respecto al grupo con solo EPOC, aunque sin alcanzar diferencias estadísticas.

Otro aspecto importante de la historia clínica a tener en cuenta y que, además, puede influir en la variabilidad del ritmo cardiaco, es la medicación de los pacientes. En concordancia con la mayor comorbilidad cardiovascular, estos pacientes presentaron un mayor uso de betabloqueantes. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EPOC bajo estudio respecto al empleo de tratamientos comunes en esta patología, como son los broncodilatadores y los corticoides inhalados.

En la población de estudio (ver Tabla 2), un 3.8% de los pacientes con SAHS se encontraban en tratamiento con beta2-adrenérgicos como consecuencia de estar diagnosticados de asma bronquial. Al igual que ocurre con la EPOC, los pacientes con SAHS frecuentemente presentan un asma bronquial asociado. En un estudio reciente realizado en la cohorte del Sleep Heart Health Study (SHHS), la prevalencia de asma bronquial en pacientes con SAHS fue del 7.9%, ligeramente superior a la descrita en nuestra serie. En general, el SAHS se asocia a pacientes con asma de difícil control y obesos [224].

## **6.2. Estudios de sueño y función pulmonar**

Los pacientes con EPOC, tanto de forma exclusiva como asociado a un SAHS (síndrome overlap), presentaron una eficiencia de sueño significativamente menor que los pacientes sin EPOC, lo que concuerda con la peor calidad de sueño de los sujetos con EPOC reportada en la literatura [197]. Sin embargo, es importante destacar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bajo estudio en las fases de sueño profundo (N3 y REM), mientras que sí se observaron ligeras diferencias en las fases N1 y N2, principalmente entre los pacientes con SAHS con y sin EPOC.

En relación a los índices de eventos respiratorios, también es importante comentar que los individuos con síndrome overlap mostraron un IAH mediano ligeramente mayor que los pacientes del grupo SAHS, aunque sin alcanzar diferencias significativas por la total superposición de los intervalos de confianza: 44.2 eventos/h (30.6, 66.5) vs. 53.7 eventos/h

(29.0, 67.2). Por el contrario, al considerar la severidad de los eventos mediante la duración de las desaturaciones, los pacientes con un síndrome de overlap mostraron valores de CT90 significativamente mayores que los presentes en el grupo EPOC y en el grupo SAHS. Además, los pacientes en el grupo EPOC+SAHS presentaron saturación mínima y saturación media significativamente menores que los pacientes con una única patología de forma aislada, tal como se recoge en la mayoría de los estudios publicados en la literatura [192, 196, 197]. Por tanto, en la población de estudio analizada en esta Tesis Doctoral, los pacientes con síndrome overlap presentaron una mayor severidad en términos de desaturación comparado con los grupos de solo EPOC y solo SAHS, aunque concordante con el estado del arte.

Con respecto a la técnica empleada para registrar los cambios en la actividad cardiaca durante el sueño, en el presente estudio se utiliza la variabilidad de la frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría nocturna en lugar de la variabilidad de la frecuencia cardiaca directamente derivada del ECG. En la actualidad, la pulsioximetría es un método plenamente aceptado en la literatura, si bien no está exento de discusión [43, 44]. Aunque existen multitud de dispositivos de pulsioximetría de diferentes fabricantes y con distintas prestaciones (frecuencia de muestreo, capacidad de almacenamiento, portabilidad, alimentación, alarmas), la pulsioximetría se utiliza comúnmente en la monitorización de los signos vitales, tanto en pacientes vigilados en planta como en salas de operaciones y unidades especializadas de cuidados intensivos [45]. A pesar de sus limitaciones, esta técnica también se utiliza en la detección de enfermedades cardíacas y malformaciones congénitas en neonatos por su mínima intrusividad [46]. De forma similar, la señal de variabilidad de pulso obtenida mediante pulsioximetría ha sido empleada previamente para caracterizar la modulación cardiaca en presencia de trastornos respiratorios del sueño [47, 48]. Respecto a su adquisición de forma no supervisada en el propio domicilio del paciente y la potencial necesidad de repetición de pruebas a causa de registros erróneos, en este estudio se ha demostrado la robustez de esta sencilla técnica, puesto que solamente un porcentaje muy pequeño de pruebas (2.3%) fue descartado por motivos técnicos relacionados con la pulsioximetría.

En relación con las variables espirométricas (Tabla 7), es destacable la ausencia de diferencias significativas en los índices de función pulmonar de los pacientes con EPOC y con EPOC+SAHS, si bien estos últimos mostraron una disminución significativa de la FVC en términos porcentuales.

Respecto a la severidad de la EPOC, los pacientes con grado GOLD 2 fueron predominantes, tanto en el grupo EPOC como en el overlap. El grado GOLD 3 fue el menos representado, mientras que el número de pacientes con EPOC GOLD 1 presentaba un desbalance significativo entre los grupos EPOC (31.8%) y overlap (14.0%). Con respecto al fenotipo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### **6.3. Análisis del registro nocturno de PRV en el domicilio**

En la presente tesis doctoral se han aplicado medidas en el dominio del tiempo, de la frecuencia y no lineales sobre la señal de PRV para caracterizar la influencia de la EPOC, del SAHS y de su asociación en la modulación cardíaca durante el sueño. El análisis se ha realizado de forma domiciliaria, durante la noche y analizando el registro completo. A los pacientes, el estudio polisomnográfico se les realizó de forma randomizada la noche previa o la siguiente al registro pulsioximétrico, con objeto de eliminar cualquier tipo de sesgo potencial asociado al orden de realización de las pruebas. En este sentido, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los índices pulsioximétricos típicos asociadas al orden de los estudios de sueño.

Los índices temporales AVNN, SDNN, RMSSD y los espectrales en las bandas clásicas de frecuencia VLF, LF y HF aportan información que ya se ha interpretado en la literatura en términos clínicos, en cuanto a actividad cardíaca global y las contribuciones simpática y parasimpática, tanto en sujetos sanos como vinculada a la presencia de diferentes enfermedades. Además, dentro de este enfoque espectral convencional, se ha parametrizado la banda de frecuencia 0.014-0.033 Hz, directamente relacionada la recurrencia de los eventos



respiratorios nocturnos típicos del SAHS. Hasta donde conocemos, la actividad específica en esta región, que está incluida dentro de la banda clásica VLF, no ha sido empleada para valorar la magnitud de los cambios en la modulación cardíaca asociados al síndrome overlap.

Los métodos lineales convencionales extraen información muy útil del ECG, pero por sí solos no son capaces de representar por completo todas las actividades biológicas [70]. Los métodos no lineales pueden proporcionar información adicional sobre el comportamiento de series temporales. Su utilidad en el procesamiento de registros biomédicos ha sido ampliamente demostrada mediante su aplicación en diferentes ámbitos, incluyendo el estudio de la dinámica del ECG y sus diferentes características [71, 83, 225] o el estudio de patrones respiratorios [226, 227]. En cuanto a la posible utilidad del análisis no lineal en el contexto del SAHS, Aguirre et al. ya desarrollaron diferentes modelos no lineales basados en los registros de SpO<sub>2</sub>, HRV y flujo aéreo para explicar la dinámica de la apnea, lo que sugiere la presencia de características no lineales esenciales en los registros cardiorrespiratorios derivados del sueño [228]. En la presente Tesis Doctoral, como medida no lineal complementaria al análisis clásico se empleó la entropía muestral. Ésta es una medida que pretende cuantificar la regularidad/irregularidad de una serie de datos, con valores pequeños asociados a un patrón de mayor regularidad dentro de la señal.

Una de las características que aportan novedad al presente estudio, es el análisis de la señal de HRV incluyendo el registro completo de toda la noche. En la literatura, para la evaluación de los cambios potenciales en la HRV vinculados a diferentes patologías se han utilizado diversas ventanas temporales de análisis, bien de corta duración (5 a 10 minutos) y habitualmente diurno (con el paciente despierto y en reposo) o de larga duración. En este último caso, los registros suelen ser de 24 horas, normalmente para el estudio de ritmos circadianos o, más infrecuentemente, el registro exclusivamente nocturno derivado de una PSG. En general, en sujetos sanos, la potencia espectral en la banda LF y el ratio LF/HF presentan valores superiores durante el día, mientras que los valores de HF son superiores durante la noche. Es importante tener en cuenta que, en los pacientes con SAHS, la severidad de los trastornos

respiratorios puede fluctuar mucho a lo largo de la noche y concentrarse en determinados momentos del registro, puesto que estos eventos están en estrecha relación con las fases del sueño y con la posición corporal.

### 6.3.1. Dominio del tiempo

Con respecto al dominio del tiempo, tan solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo SAHS (sin EPOC) y los del grupo EPOC+SAHS (síndrome overlap) con respecto a la duración media de los intervalos RR (AVNN), encontrándose valores más bajos en los pacientes con síndrome overlap. Estos resultados concordarían con la literatura, puesto que una disminución de AVNN se corresponde con un aumento global de la FC, que es lo reportado en pacientes con síndrome overlap en estudios previos recientes [206]. De forma similar, los pacientes del grupo EPOC mostraron un valor medio del intervalo RR menor (mayor frecuencia de pulso) que los pacientes sin EPOC del grupo SAHS e incluso inferior al de los pacientes con síndrome overlap. Sin embargo, los análisis estadísticos no reportaron diferencias significativas, lo que se atribuye a que los intervalos de confianza están completamente solapados entre grupos (ver Tabla 8). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con SDNN y RMSSD.

En la literatura el índice SDNN es considerado como una medida de gran utilidad en la estratificación pronóstica, dado que tendría reflejo de la actividad parasimpática. Estudios iniciales han evidenciado una disminución del índice SDNN y AVNN en pacientes con EPOC respecto a un grupo control [166, 229]. También ha sido descrito una disminución de SDNN en pacientes con SAHS con respecto a un grupo control [159]. En esta Tesis Doctoral, se ha observado un valor reducido de los índices AVNN y SDNN en el grupo de pacientes solo con EPOC, con una tendencia a aumentar si se padece SAHS simultáneamente y hacia valores todavía más elevados si solo se padece SAHS. Sin embargo, los análisis estadísticos no arrojaron diferencias significativas sobre esta tendencia.

### 6.3.2. Análisis espectral

Está ampliamente aceptado que tanto en el SAHS como en la EPOC existe un incremento de la actividad simpática del sistema nervioso autónomo [196]. En la presente Tesis Doctoral, los pacientes con apnea del sueño que componen el grupo SAHS presentaron un predominio de la actividad simpática significativamente mayor con respecto a los pacientes del grupo EPOC+SAHS, reflejado tanto mediante una mayor actividad en la banda LF (0.951 vs. 0.941) como por una disminución de la banda HF (0.049 vs. 0.059), lo que hace que se produzca un incremento en la relación LF/HF (19.419 vs. 15.881). Como se observa, la disminución del índice de balance simpático-vagal en relación con la presencia EPOC es consecuencia de la acción combinada de menor actividad simpática y mayor parasimpática. De forma similar, los pacientes únicamente con EPOC presentaron los valores promedio más elevados de actividad simpática y menores de actividad parasimpática, aunque sin poder traducirse en diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes con SAHS o con síndrome overlap. En esta Tesis se confirman datos descritos en estudios previos que evidenciaban que los pacientes con SAHS muestran un marcado cambio del equilibrio simpático-vagal, caracterizado por un aumento de la actividad simpática y una reducción del control parasimpático [141].

La banda de muy bajas frecuencias está relacionada directamente con los trastornos respiratorios del sueño [52]. En la población estudiada en esta Tesis Doctoral, se encontraron diferencias casi significativas ( $p$ -valor = 0.061) entre los tres grupos con respecto a la potencia VLF, siendo el grupo de pacientes con SAHS el que alcanzó un mayor valor. En pacientes con apnea del sueño, el pico de la actividad simpática se asocia con la terminación de los eventos apneicos [114, 230]. Este incremento puede atribuirse a los episodios de braditaquicardia secuentes a las apneas que presentan estos pacientes. Este aspecto concuerda con lo previamente descrito en la literatura [135, 159].

Analizando más detalladamente el espectro en VLF, nos encontramos con la banda de frecuencias relacionada con el SAHS (0.014-0.033 Hz). En esta banda, los pacientes con síndrome overlap presentaron valores de potencia (SAHSFn) significativamente mayores que

los pacientes con EPOC (0.310 vs. 0.282). De la misma forma, los pacientes del grupo solo SAHS mostraron valores de SAHSFn significativamente más elevados que los pacientes con EPOC de forma aislada (0.308 vs. 0.282). Además, es importante destacar que se observó una tendencia hacia valores más elevados en el grupo EPOC+SAHS en comparación al grupo con solo EPOC, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Al igual que el SAHS, la EPOC también ha sido relacionada con una disminución de la modulación autonómica cardíaca y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares [231]. Particularmente, la EPOC de forma individual está vinculada con un aumento de la actividad simpática (descargas autonómicas simpáticas) debido a la hipoxemia sostenida [232]. En consecuencia, la actividad simpática es significativamente mayor en comparación con pacientes sanos y se podría esperar también un aumento del equilibrio simpaticovagal (LF/HF) en pacientes con síndrome overlap (EPOC+SAHS) debido al potencial efecto acumulativo de ambas enfermedades. Sin embargo, hay escasas evidencias sobre esta relación [196]. En esta Tesis, se ha podido comprobar que los índices temporales y espectrales clásicos no son capaces de confirmar los cambios asociados a la combinación de estas patologías.

Aunque la dinámica cardiovascular ha sido previamente estudiada en pacientes con EPOC o SAHS a través del análisis de la señal HRV, los cambios en la modulación cardíaca a través de esta señal apenas han sido evaluados en pacientes con síndrome overlap, a pesar de sus importantes implicaciones clínicas. En este sentido, es importante citar los trabajos de Taranto-Montemurro et al. [167] y Zangrando et al. [206]. En esta última investigación, se analizan únicamente 12 pacientes con síndrome overlap, utilizando como control un grupo de 12 pacientes con EPOC. El estudio está dirigido al cambio en relación con el patrón respiratorio, cambios posicionales y el ejercicio submáximo evaluado mediante el test de la marcha [206]. Para obtener el IAH y determinar la gravedad del SAHS en los pacientes con síndrome overlap, se realizó una poligrafía respiratoria básica (ApneaLink Plus) en lugar de una PSG nocturna completa, como sí se ha desarrollado en la presente Tesis Doctoral.

Zangrando et al. incluyen pacientes con EPOC de carácter moderado-severo, mientras que en nuestra población de estudio también se han incluido pacientes con EPOC leve. Al igual que en esta Tesis, el grupo EPOC contiene pacientes con presencia de SAHS leve, pues ambos se han centrado en la evaluación de la influencia de las versiones moderado-severo de la apnea del sueño, que es donde se espera observar la mayor influencia en la modulación cardiovascular.

Taranto-Montemurro *et al.* plantean la hipótesis de que los pacientes con síndrome overlap presentan una mayor actividad simpática (LF y LF/HF) y menor parasimpática (índices HF) que los pacientes con EPOC o SAHS de forma separada [167]. Su trabajo incluye pacientes remitidos a la unidad del sueño para la realización de una poligrafía respiratoria. El estudio está realizado exclusivamente en varones e incluye 16 pacientes con EPOC, 24 con SAHS y 14 con síndrome overlap. Solamente se incluyeron pacientes con SAHS grave (IAH <30 eventos/h). Taranto-Montemurro et al., destacan que los pacientes con síndrome overlap tienen mayor activación simpática del SNA durante el día en comparación con aquellos con diagnóstico exclusivo de SAHS o de EPOC [167]. Del mismo modo, Lopes-Zangrando et al. [206] encontraron que los pacientes con síndrome overlap mostraban una marcada modulación simpática durante la vigilia en comparación con aquellos sujetos con diagnóstico exclusivo de EPOC. Sin embargo, en la población analizada en esta Tesis Doctoral, los pacientes con síndrome overlap presentaron una disminución de la actividad simpática (menor LF y LF/HF) e incremento de la actividad parasimpática (mayor HF) durante el sueño con respecto a los pacientes con SAHS. Es muy importante resaltar en ese sentido que nuestro estudio trata de analizar las diferencias en la modulación de la PRV durante la noche, mientras el paciente duerme y, por lo tanto, recogiendo el efecto de los eventos apneicos, mientras que en los estudios [167] y [206] se analizan registros diurnos y en un corto intervalo de tiempo.

La mayoría de los estudios encontrados en la literatura están realizados durante el día. La presencia de episodios repetitivos de apneas durante el sueño introduce un “ruido biológico” pseudo-periódico capaz de alterar las modulaciones cardiovasculares autónomas [93]. Estudios

recientes han evidenciado un aumento de la activación vagal durante el sueño NREM [144] y una disminución de la modulación simpática durante el sueño REM [134] en pacientes con IAH elevado. En particular, se ha demostrado que padecer un SAHS grave afecta en gran medida los patrones oscilatorios de la HRV, introduciendo fluctuaciones no relacionadas con el control/modulación realizado por el SNA y que debe ser tenido en cuenta al interpretar los cambios en la regulación autonómica cardiovascular durante el sueño [193]. Al analizar los registros nocturnos de PRV afectados por los estados de bradicardia y taquicardia asociados a la ocurrencia y finalización de los eventos apneicos, respectivamente, aparece el típico incremento de potencia en la banda de frecuencias relacionada con el SAHS (ver Figura 9), tanto en los pacientes del grupo SAHS como en los de síndrome overlap (EPOC y SAHS). Sin embargo, los resultados observados en el presente estudio sugieren una tendencia hacia un mayor impacto de estos eventos repetitivos en pacientes con síndrome overlap, lo que conduce a un desplazamiento hacia “condiciones no SAHS” en el resto de las bandas espectrales tradicionales, encubriendo de esta forma el mayor impacto real de los eventos de apnea en los pacientes que además padecen EPOC. Estas diferencias espectrales “ocultas” entre los pacientes con EPOC y con síndrome overlap sí es posible observarlas al analizar registros de ECG diurnos de corta duración (10 min), pues se evita la interferencia directa de las apneas [167, 206].

Del mismo modo, Kabbach et al. encontraron una influencia parasimpática de la modulación autonómica cardíaca notablemente mayor en pacientes con EPOC agudizado [169]. Bajo estas especiales condiciones de exacerbación, estos autores observaron que un aumento de la potencia en HF se relacionaba con el aumento de obstrucción de las vías respiratorias durante las exacerbaciones, que no debía interpretarse por tanto como una mejor condición clínica. En este mismo sentido, la disminución de potencia en la banda LF acompañada del incremento simultáneo en HF observado en nuestros registros nocturnos de PRV de los pacientes con síndrome overlap en comparación con los que presentan SAHS de forma aislada, no deben interpretarse como una mejora del estado de salud del paciente sino

como un empeoramiento debido a la obstrucción recurrente de la vía aérea durante la noche que se superpone sobre un estado de hipoxia crónica preexistente.

### 6.3.3. Análisis no lineal

Las estrategias basadas en el análisis espectral de la señal presentan limitaciones a la hora de analizar registros de larga duración y cambios a largo plazo a causa de la no estacionariedad y no linealidad de los registros biomédicos. En este sentido, se ha evidenciado que la aplicación de métodos de análisis no lineal procedentes de la teoría del caos son capaces de proporcionar información adicional y muy valiosa sobre el comportamiento de las series temporales [67]. Los métodos no lineales permiten estudiar los cambios en el orden/organización de los patrones subyacentes que gobiernan los sistemas biológicos, proporcionando información útil y complementaria a través del análisis de señales biomédicas. En el contexto de la presente Tesis Doctoral, diversos estudios han evidenciado una disfunción del sistema nervioso autónomo durante el sueño en pacientes con SAHS que se reflejaría en los cambios en la dinámica de la señal HRV [79, 233].

El análisis no lineal aplicado en esta Tesis Doctoral revela que los registros nocturnos de PRV de pacientes con síndrome de overlap eran significativamente más irregulares (mayor SampEn) que aquellos correspondientes a pacientes exclusivamente con EPOC (0.267 vs. 0.212;  $p$ -valor <0.05). De manera similar, los pacientes con EPOC y SAHS simultáneamente también mostraron una irregularidad significativamente mayor en la señal de PRV durante la noche que los sujetos con solo SAHS moderado-severo (0.267 vs. 0.241;  $p$ -valor=0.05). Estos resultados confirmarían la doble hipótesis de partida del estudio propuesto en la Tesis Doctoral, tanto los cambios significativos en la modulación cardiovascular en los pacientes overlap causada por el efecto combinado de EPOC y SAHS, como la utilidad de la medida no lineal de entropía para identificar y cuantificar esta disfunción.

Esta tendencia observada en la entropía de la señal PRV también se observa, aunque en menor medida, analizando la banda de frecuencias en la que se concentran los eventos apneicos. Los registros nocturnos de PRV de los pacientes con SAHS, tanto con EPOC asociado (grupo EPOC+SAHS) como sin esta comorbilidad (grupo SAHS), mostraron una potencia espectral en la banda de frecuencias relacionada con el SAHS significativamente mayor que la obtenida para los pacientes con solo EPOC (0.310 vs. 0.282 y 0.308 vs. 0.282, respectivamente;  $p$ -valor  $<0.05$ ).

Respecto a la utilidad del enfoque no lineal, es importante destacar que el análisis espectral tradicional de las bandas de frecuencia clásicas (VLF, LF y HF) no permitió identificar las diferencias entre pacientes con diagnóstico único de EPOC con respecto de los diagnosticados de síndrome de overlap. En otros estudios también se ha evidenciado que ciertas modificaciones observadas en el análisis no lineal no fueron identificadas por el análisis espectral [187, 234]. Por tanto, los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral aportan nuevas evidencias sobre la utilidad del análisis no lineal para proporcionar información complementaria a los datos obtenidos mediante métodos más tradicionales, permitiendo una mejor interpretación fisiológica. En este sentido, diversos estudios demandan nuevas investigaciones que permitan identificar cuál es el mejor método a aplicar en función del objetivo y en qué condiciones debe realizarse [234].

En la Tabla 14 se resumen las principales características de los estudios que utilizan el análisis no lineal para evaluar los cambios en la señal de HRV en pacientes con diagnóstico de EPOC. Los estudios existentes son escasos, prácticamente todos analizan registros diurnos de corta duración, incluyen una muestra muy pequeña de sujetos y en diferentes condiciones de registro (exacerbación, ejercicio). El método de análisis no lineal fue variable, aunque el más utilizado fue la entropía, ya fuera su estimación mediante el algoritmo de la entropía aproximada o de la entropía muestral. Diversos autores han aplicado como método la entropía aproximada [47, 169, 184, 185, 187], a pesar de que se ha demostrado que su algoritmo



introduce un sesgo en la estimación de la irregularidad, el cual sí es evitado empleando SampEn.

El análisis no lineal de los cambios a largo plazo (en el contexto del sueño nocturno) de los registros de PRV durante toda la noche coincide con los resultados obtenidos durante la vigilia en el sentido de una disminución del equilibrio cardiovascular (mayor disfunción) debido al efecto combinado de EPOC y SAHS. Sin embargo, comúnmente se asume que la entropía de la FC es menor en pacientes con enfermedades cardiovasculares que en personas sanas [168], es decir, una menor entropía o menor irregularidad es un marcador de estados de enfermedad. En este sentido, estudios previos en el contexto de la EPOC informaban de una disminución de la entropía de la HRV durante episodios de arritmias sinusales respiratorias [184, 185] y durante las exacerbaciones [169]. Por el contrario, Lopes-Zangrando et al. no encontraron diferencias significativas en los valores de diversos índices no lineales de variabilidad entre pacientes con EPOC y con síndrome overlap [206], mientras que Zamarrón et al. reportaron mayor entropía en los registros nocturnos de PRV de pacientes con síndrome overlap respecto a pacientes con SAHS solamente [165].

Aunque aparentemente estos estudios aportan resultados contradictorios, es muy importante destacar que la interpretación de los resultados relacionando un aumento de la entropía (irregularidad) con un mejor o peor estado de salud dependerá de la patología bajo estudio (mecanismos que desencadena, manifestación nocturna/diurna) y del tipo de señal biomédica que se está analizando, especialmente la longitud del registro [168].

De forma general, estos estudios muestran una reducción de la complejidad/irregularidad, tendencia que, como se ha indicado, es necesario interpretar en función de las condiciones de medida. Vanzella et al., en un estudio caso-control, evidencian que durante el día los pacientes con EPOC presentan mayor potencia en la banda LF, siendo la actividad en HF menor, pero sin diferencias significativas [186]. De la misma forma, la relación LF/HF también es superior en los pacientes con EPOC (5.7 vs. 2.4), con una tendencia casi significativa ( $p$ -valor=0.062) (sí encuentran diferencias al valorar los índices en milisegundos).

Con respecto a las métricas no lineales derivadas de los gráficos recurrentes, todos los índices calculados en dicho estudio mostraron valores significativamente más elevados en los pacientes con EPOC, indicando una menor variabilidad con respecto al grupo control.

**Tabla 14 (parte 1).** Resumen de las características de los principales estudios derivados del estado-del-arte centrados en el análisis no lineal de la señal HRV en el contexto de la EPOC.

Autor (año) estudio	Población	de Objetivos	Adquisición de HRV	de Análisis no lineal	Hallazgos
Zamarrón <i>et al.</i> (2006) [47]	187 sospecha de SAHS: - 76 no-SAHS - 89 SAHS - 22 overlap	Evaluar el registro PRV en pacientes con SAHS	Registro nocturno durante el sueño (supervisado)	ApEn	Mayor irregularidad (ApEn) en pacientes overlap
Carvalho <i>et al.</i> (2011) [180]	30 voluntarios - 15 EPOC - 15 controles	Evaluar cambios a corto y largo plazo del registro HRV en pacientes con EPOC	Diurno en reposo	DFA	Reducción complejidad
Borghi-Silva <i>et al.</i> (2015) [182]	20 EPOC	Efecto del entrenamiento físico en el HRV de pacientes con EPOC	Diurno en reposo	SampEn	La irregularidad del HRV aumenta después del ejercicio físico
Mazzuco <i>et al.</i> (2015) [184]	16 EPOC	Evaluación de la HRV al aumentar la severidad de EPOC	Diurno en reposo	ApEn	La irregularidad de la HRV disminuye durante RSA
Goulart <i>et al.</i> (2016) [185]	10 EPOC	Evaluación de la HRV en la EPOC	Diurno en reposo	ApEn y SampEn	La irregularidad de la HRV disminuye durante RSA
Kabbach <i>et al.</i> (2017) [169]	32 EPOC: - 16 estables - 16 exacerbados	Evaluación de la HRV en la EPOC sin y durante exacerbación	Diurno en reposo	ApEn, SampEn, y <i>scatter plots</i>	Irregularidad (entropía) y desciende mientras que variabilidad (dispersión) aumenta después de una exacerbación

ApEn: entropía aproximada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HRV: variabilidad del ritmo cardiaco; PRV: variabilidad de la frecuencia de pulso; RSA: respiratory sinus arrhythmia; SampEn: entropía muestral; SAHS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

**Tabla 14 (parte 2).** Resumen de las características de los principales estudios derivados del estado-del-arte centrados en el análisis no lineal de la señal HRV en el contexto de la EPOC.

Autor (año)	Población estudio	de Objetivos	Adquisición de HRV	de Análisis no lineal	Hallazgos
Zangrando <i>et al.</i> (2018) [206]	24 EPOC: - 12 EPOC - 12 overlap	HRV en EPOC y overlap	Diurno: reposo y esfuerzo.	<i>Scatter plots</i>	Mayor variabilidad (N.S.) en pacientes con síndrome overlap
Caliskan (2018) [187]	16 EPOC	HRV en EPOC moderado y severo	Diurno en reposo	Exponentes Lyapunov, ApEn	Menor complejidad. No relación con la severidad de la EPOC
Vanzella (2018) [186]	74 voluntarios: - 43 EPOC - 31 control	Evaluación de la HRV en la EPOC	Diurno (30 minutos)	Gráficos recurrentes	Menor complejidad en los pacientes con EPOC
<b>Presente Tesis Doctoral (2019)</b>	297 sospecha de SAHS: - 22 EPOC - 213 SAHS - 62 overlap	Evaluación de la señal PRV en pacientes con EPOC con y sin SAHS	Nocturno durante el sueño (no supervisado)	SampEn	Mayor irregularidad (SampEn) en pacientes con síndrome overlap

ApEn: entropía aproximada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HRV: variabilidad del ritmo cardiaco; PRV: variabilidad de la frecuencia de pulso; RSA: respiratory sinus arrhythmia; SampEn: entropía muestral; SAHS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

En el estudio desarrollado en esta Tesis Doctoral, centrado en el análisis de registros nocturnos obtenidos durante el sueño, se han obtenido resultados concordantes con estudios previos que también utilizan la frecuencia de pulso derivada de la pulsioximetría nocturna, si bien, hasta donde conocemos, éste es el primer trabajo que analiza la señal de PRV obtenida de forma portátil y no supervisada en el domicilio del paciente. En el estudio de Zamarrón et al. centrado en la ayuda al diagnóstico del SAHS, sus autores encuentran que de un total de 42 pacientes diagnosticados de EPOC, el 52.4% tenían un SAHS asociado [47]. Estos 22 pacientes con síndrome overlap mostraron valores de entropía significativamente más elevados durante el registro nocturno que los pacientes con EPOC sin SAHS ( $1.337 \pm 0.193$  vs.  $1.184 \pm 0.173$ ;  $p$ -valor  $\leq 0.01$ ). El umbral diagnóstico de SAHS empleado en este estudio fue de 10 eventos/h.

Iranmanesh et al. [235] encontraron que la secreción de hormonas mostraba mayor irregularidad (mayor entropía) en pacientes con EPOC. Del mismo modo, se ha encontrado que la entropía de los sonidos respiratorios es más alta en sujetos no sanos [220], y que la entropía de las señales del mecanomiograma también es mayor a medida que la gravedad de la EPOC aumenta [236]. En presencia de SAHS, otros autores también reportan una componente no lineal más significativa que en sujetos sin la patología en la señal de oximetría nocturna [217, 218], en el flujo aéreo [219], y en la frecuencia cardíaca [28, 79] en las PSGs nocturnas.

En estos estudios, se ha encontrado que la presencia directa de eventos apneicos modifica la dinámica cardiorrespiratoria normal hacia un desorden o desorganización mayor, es decir, una mayor entropía. En la presente Tesis Doctoral se han observado valores de SampEn significativamente mayores en pacientes con EPOC y SAHS concomitantes en comparación a los pacientes con EPOC de forma aislada. Además, los pacientes con EPOC y SAHS también mostraron una SampEn significativamente mayor que los pacientes con solo SAHS. Esto concuerda con el mencionado estudio de Zamarrón et al., quienes encontraron valores de entropía significativamente más altos en pacientes con ambas patologías (EPOC y SAHS) en comparación con pacientes con EPOC sin SAHS [47]. Sin embargo, no se realizó una comparación extensa con un grupo de pacientes con diagnósticos sólo de EPOC.

#### **6.3.4. Correlación entre HRV/PRV y la gravedad de la EPOC**

Pocos estudios han evaluado la asociación entre HRV y la severidad de la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con EPOC [237]. En el trabajo de Camillo et al. se estudió la correlación entre diversas medidas del HRV diurno en reposo y el grado de severidad de la EPOC, así como con el deterioro pulmonar, muscular y funcional. Los autores no encontraron correlaciones significativas de las medidas temporales (SDNN e intervalo RR promedio) y espectrales (relación LF/HF) del HRV con respecto al grado de severidad estimado a través del FEV<sub>1</sub> y del índice de BODE, que estima la probabilidad de mortalidad/hospitalización de la EPOC en función de predictores relacionados con la

patología. Sin embargo, sí que observaron una correlación significativa entre una reducción del HRV y un menor nivel de actividad física en la vida diaria, menor calidad de vida y estado funcional, así como con una menor fuerza muscular periférica y respiratoria. En el reciente estudio desarrollado por Caliskan et al. tampoco se encontraron correlaciones significativas entre medidas no lineales de HRV (Exponentes Lyapunov, ApEn) y los grupos de severidad de la EPOC en función de GOLD [187].

En la presente Tesis Doctoral, en pacientes diagnosticados de EPOC, no se evidenció la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre la severidad de la EPOC en términos de la función pulmonar y la irregularidad del registro nocturno de PRV estimada a través de SampEn (ver Tabla 11). Por el contrario, el número de apneas/eventos de desaturación por hora de sueño parecen influir en las medidas convencionales del dominio de tiempo y del dominio de la frecuencia de la modulación cardiaca nocturna (ver Tabla 10). Sin embargo, el aumento del IAH de los pacientes con SAHS moderada-severo no conduce a un aumento del desorden o de la irregularidad a largo plazo, es decir, de la entropía.

Con respecto al resto de variables automáticas, se observó una correlación débil entre SampEn y los índices clásicos temporales y espectrales SDNN, RMSSD y VLFn en toda la muestra bajo estudio. Especialmente, dentro del grupo de pacientes con EPOC, se observó una correlación elevada y estadísticamente significativa entre la entropía y RMSSD, VLFn, LFn, HFn y LF/HF. De forma similar, SampEn se mostró muy correlada con SDNN, RMSSD y VLFn en el grupo de pacientes con SAHS. En el grupo de pacientes con síndrome overlap SampEn solo se correlacionó de forma significativa con SDNN.

Es interesante destacar que SampEn se correlacionó significativa (aunque débilmente) con SAHSFn ( $\rho = 0.135$ ;  $p$ -valor  $< 0.05$ ), lo que concuerda con la tendencia a valores más altos de ambos índices en los casos de síndrome overlap (grupo EPOC+SAHS), debido a la presencia combinada de EPOC y SAHS moderado-severo, independientemente de la gravedad particular de cada condición. Por lo tanto, tanto SAHSFn como SampEn parecen caracterizar

mejor la influencia combinada de EPOC y SAHS con respecto a la variabilidad de la señal de PRV durante la noche.

#### **6.4. Limitaciones**

Aunque los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral proporcionan evidencias científicas significativas sobre el potencial efecto acumulativo de la EPOC y del SAHS sobre la disfunción autonómica cardíaca, es necesario tener en cuenta varias limitaciones. En primer lugar, a pesar de que la población bajo estudio es notablemente amplia en comparación con estudios anteriores similares, un conjunto de datos aún mayor aumentaría la significación estadística y posibilidad de generalización de los hallazgos encontrados. Con respecto a la composición de la muestra de pacientes estudiados, es necesario indicar que hay un desequilibrio en el número de individuos dentro de los grupos bajo estudio, lo que potencialmente podría influir en los resultados. En particular, respecto al conjunto con representación minoritaria, sería necesario un mayor número de pacientes con EPOC sin SAHS moderado-severo para mejorar la caracterización de dicho grupo de pacientes. En este sentido, es importante destacar que todos los pacientes mostraron una sospecha clínica moderada-alta de sufrir algún trastorno respiratorio relacionado con el sueño. Como el SAHS es frecuente entre los pacientes con diagnóstico de EPOC, la probabilidad de padecer EPOC de forma aislada fue baja en esta muestra. En relación a los grupos bajo estudio, surge otra limitación que también debe ser resaltada. En esta Tesis Doctoral no se analizó un grupo control compuesto por personas sanas debido a que todos los participantes informaron de síntomas nocturnos de apnea del sueño. Aunque este trabajo se centró en el análisis de la señal de PRV en presencia de enfermedad, en particular el efecto acumulativo de la EPOC y el SAHS, la inclusión de individuos sanos sería interesante para establecer valores de referencia de la dinámica de la PRV para todas las variables bajo estudio. Finalmente, surge un inconveniente adicional con respecto a la posible presencia de EPOC en pacientes dentro del grupo con SAHS moderado-severo. De acuerdo con los criterios de inclusión en la composición de la muestra,

estos pacientes no tenían antecedentes de EPOC en sus registros clínicos y no presentaban síntomas respiratorios indicativos de la enfermedad. Sin embargo, se necesitaría una espirometría post-broncodilatadora para descartar completamente la EPOC.

En relación con el protocolo del estudio, surge una limitación que es necesario tener en cuenta a la hora de interpretar y valorar los resultados obtenidos en la Tesis. La pulsioximetría nocturna se realizó en el domicilio de los pacientes, para que las condiciones fuesen las más parecidas a las habituales de cada individuo y que así el registro fuese lo más representativo de la actividad cardiovascular. Sin embargo, la PSG estándar para el diagnóstico definitivo de SAHS se realizó en el hospital en una noche diferente. Aunque se aleatorizó el orden de realización de las pruebas para evitar cualquier tipo de sesgo asociado, la conocida variabilidad noche-a-noche de estas patologías respiratorias podría influir en los resultados, enmascarando una disfunción cardíaca asociada al síndrome overlap incluso mayor que la observada e, incluso, ocultando la potencial relación con la severidad de la EPOC.

En cuanto a las características demográficas, el sexo masculino fue significativamente mayor en todos los grupos. Además, se han encontrado diferencias significativas en el HRV de hombres y mujeres sanos [238], lo que sugiere que se necesitaría un análisis exhaustivo de las especificidades relacionadas con el género para evaluar tales diferencias potenciales también en condiciones de enfermedad, como por ejemplo en presencia de EPOC. Por otra parte, los pacientes con síndrome overlap eran de mayor edad que los pacientes con COPD o SAHS de forma aislada, lo que podría haber influido en los resultados obtenidos en la Tesis. Sin embargo, es sabido que el envejecimiento se asocia a una pérdida de entropía (complejidad/irregularidad) [213], mientras que en este estudio se observó que los pacientes con síndrome overlap presentaban valores de SampEn significativamente más elevados que los individuos más jóvenes con solamente SASH o COPD. Por lo tanto, no es posible que las diferencias en la entropía de los registros nocturnos de PRV observadas en esta Tesis fueran resultado de una población más envejecida.

Finalmente, es necesario tener en cuenta ciertas características de los pacientes con EPOC que podrían influir en la modulación autonómica cardiaca. En primer lugar, los pacientes con EPOC de la población bajo estudio, con y sin SAHS, mostraron en promedio valores basales de SpO<sub>2</sub> ligeramente superiores al 90% (92% y 91%, respectivamente), que es el umbral comúnmente empleado para considerar hipoxemia. Por lo tanto, sería interesante incluir pacientes con EPOC que muestren mayores niveles de hipoxemia en trabajos futuros, con el objetivo de obtener resultados más generalizables. Finalmente, debe mencionarse la potencial influencia de la medicación en estos pacientes. Los pacientes con EPOC y con síndrome overlap utilizan frecuentemente anticolinérgicos y B2-agonistas. En la actualidad, existe controversia sobre el efecto de estos medicamentos en el control autonómico cardiaco [239, 240], por lo que todavía es necesaria una investigación exhaustiva por parte de la comunidad médica que permita evaluar su influencia en la dinámica de la HRV/PRV, particularmente en presencia de SAHS.

## **6.5. Líneas futuras**

A continuación, se enumeran diferentes líneas futuras de trabajo encaminadas a dar continuidad a la investigación iniciada en esta Tesis Doctoral. Además, algunas de estas propuestas surgen como resultado de las limitaciones encontradas durante la investigación, con el objetivo de solventarlas en próximos estudios.

En el diseño del protocolo se determinó que todos los pacientes debían presentar sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS para que fueran remitidos a la unidad de sueño y realizar una PSG. Sin embargo, en un próximo estudio se prevee la inclusión de un grupo compuesto por sujetos sanos para tratar de confirmar las tendencias observadas para las variables bajo estudio, especialmente de SampEn. También en relación con la población de estudio, al continuar con la línea de investigación se aumentará el número de pacientes con



solo EPOC y con síndrome overlap hasta alcanzar un mayor balance en cuanto al número de pacientes de los grupos bajo estudio.

Con el aumento de la muestra, surgen otros estudios futuros que podrían arrojar información interesante sobre la afectación cardiovascular relacionada con el síndrome overlap. En primer lugar, sería necesario analizar la influencia del sexo sobre la disfunción autonómica cardíaca. Podrían existir diferencias asociadas a las características particulares del sexo masculino o femenino que mejorarían la interpretación de los resultados. Por otro lado, también sería beneficioso para la línea de investigación iniciada en esta Tesis profundizar en próximos trabajos en la potencial influencia de la medicación con anticolinérgicos y B2 agonistas que frecuentemente utilizan los pacientes con EPOC. Actualmente, existe cierta controversia al respecto y se demandan nuevos estudios en este sentido. Finalmente, no se ha encontrado una relación significativa entre la entropía empleada para caracterizar la desorganización de la dinámica cardíaca nocturna y la severidad de la EPOC, que inicialmente podría esperarse. Por ello, en próximos estudios será necesario aumentar el número de pacientes e incluir sujetos con diferentes niveles de hipoxemia, lo que quizás permitiría obtener evidencias sobre la relación irregularidad/disfunción del registro PRV *vs.* gravedad de la EPOC, proporcionando mayor generalización a los resultados.

Respecto a la técnica empleada para registrar la actividad cardíaca durante la noche, la literatura muestra un debate no resuelto aún sobre la precisión de la pulsioximetría para su estimación, en comparación con la señal de HRV derivada directamente del ECG. Como existen muy pocos estudios que comparen la utilidad de ambas señales, se propone analizar exhaustivamente la información proporcionada por cada una de estas técnicas respecto a la caracterización del efecto combinado de EPOC y SAHS en la disfunción cardiovascular durante el sueño.

En relación con el análisis no lineal, en futuros estudios será necesario aplicar nuevas técnicas más allá de la SampEn, para confirmar las tendencias observadas en la presente Tesis Doctoral y obtener resultados más generalizables respecto a la caracterización del efecto

acumulativo de EPOC y SAHS identificado mediante el análisis no lineal. En este sentido, diferentes medidas de irregularidad como la entropía multiescala, entropía cruzada, entropía condicional o la *fuzzy entropy* podrían proporcionar información complementaria. De la misma forma, otras medidas no lineales de cuantificación de la variabilidad y de la complejidad que han demostrado ser útiles en otros contextos también podrían ser interesantes, como los mencionados análisis DFA e índices derivados de los diagramas de dispersión (diferencias de primer y segundo orden) o diferentes medidas de complejidad, como la complejidad de Lempel-Ziv o la dimensión fractal de Higuchi.

## 7. CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las conclusiones extraídas de la investigación desarrollada en la presente Tesis Doctoral:

1. Los pacientes con EPOC y SAHS de forma simultánea (síndrome overlap) mostraron valores de entropía en el registro nocturno de PRV significativamente mayores (mayor irregularidad) que los pacientes con EPOC o SAHS de forma aislada.
2. Los pacientes con síndrome overlap mostraron una actividad en la banda de frecuencias relacionada con los eventos respiratorios del registro nocturno de PRV significativamente mayor que los pacientes que solo padecían EPOC.
3. El análisis no lineal mediante SampEn de los registros de PRV de larga duración obtenidos durante la noche arroja evidencias científicas significativas sobre el potencial efecto acumulativo de la EPOC y del SAHS en la disfunción autonómica cardíaca durante el sueño.
4. Los índices de modulación cardíaca convencionales en el dominio del tiempo y de la frecuencia no consiguen capturar los cambios en la dinámica nocturna de la modulación cardíaca asociada al efecto combinado de EPOC y SAHS.

5. El efecto acumulativo de EPOC y SAHS respecto a la irregularidad en la dinámica de la señal de PRV durante el sueño no parece estar correlado con la severidad de la EPOC en términos de los índices de función pulmonar derivados de la espirometría.
6. La severidad del SAHS caracterizada mediante el IAH y el ODI3 está significativamente correlada con los índices espectrales clásicos, enmascarando la afectación cardiovascular real que sí es capturada mediante el análisis no lineal.
7. La pulsioximetría nocturna domiciliaria ha demostrado ser una técnica eficaz a la vez que sencilla para registrar los cambios en la dinámica cardiovascular de pacientes con EPOC y SAHS.
8. La caracterización de la función autonómica cardíaca mediante medidas no lineales de entropía aplicadas al registro nocturno de PRV de pacientes con síndrome overlap podría emplearse para evaluar la disfunción cardiovascular en pacientes con EPOC y presencia de SAHS concomitante.

# ANEXO I – Artículo Entropy 2019

Álvarez D, **Sánchez-Fernández A**, Andrés-Blanco AM, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Hornero R, del Campo F. Influence of chronic obstructive pulmonary disease and moderate-to-severe sleep apnoea in overnight cardiac autonomic modulation: time, frequency and non-linear analyses. *Entropy* 2019; 21(4):381. DOI: <https://doi.org/10.3390/e21040381>

**Abstract:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most prevalent lung diseases worldwide. COPD patients show major dysfunction in cardiac autonomic modulation due to sustained hypoxaemia, which has been significantly related to higher risk of cardiovascular disease. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a frequent comorbidity in COPD patients. It has been found that patients suffering from both COPD and OSAS simultaneously, the so-called overlap syndrome, have notably higher morbidity and mortality. Heart rate variability (HRV) has demonstrated to be useful to assess changes in autonomic functioning in different clinical conditions. However, there is still little scientific evidence on the magnitude of changes in cardiovascular dynamics elicited by the combined effect of both respiratory diseases, particularly during sleep, when apnoeic events occur. In this regard, we hypothesised that a non-linear analysis is able to provide further insight into long-term dynamics of overnight cardiovascular modulation. Accordingly, this study is aimed at assessing the usefulness of sample entropy (SampEn) to distinguish changes in overnight pulse rate variability (PRV) recordings among three patient groups while sleeping: COPD, moderate-to-severe OSAS, and overlap syndrome. In order to achieve this goal, a population composed of 297 patients were studied: 22 with COPD alone, 213 showing moderate-to-severe OSAS, and 62 with COPD and moderate-to-severe OSAS simultaneously (COPD+OSAS). Cardiovascular dynamics were analysed using pulse rate (PR) recordings from unattended pulse oximetry carried out at patients' home. Conventional time- and frequency- domain analyses were performed to characterise sympathetic and parasympathetic activation of the nervous system, while SampEn was applied to quantify long-term changes in irregularity. Our analyses revealed that overnight PRV recordings from COPD+OSAS patients were significantly more irregular (higher SampEn) than those from patients with COPD alone (0.267 [0.210-0.407] vs. 0.212 [0.151-0.267];  $p < 0.05$ ) due to recurrent apnoeic events during the night. Similarly, COPD+OSAS patients also showed significantly higher irregularity in PRV during the night than subjects with OSAS alone (0.267 [0.210-0.407] vs. 0.241 [0.189-0.325];  $p = 0.05$ ), which suggests that the cumulative effect of both diseases increases disorganization of pulse rate while sleeping. On the other hand, no statistical significant differences were found between COPD and COPD+OSAS patients when traditional frequency bands (LF and HF) were analysed. We conclude that SampEn is able to properly quantify changes in overnight cardiovascular dynamics of patients with overlap syndrome, which could be useful to assess cardiovascular impairment in COPD patients due to the presence of concomitant OSAS.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014; 5:1040.
2. Capdevila L, Niñerola J. Evaluación psicológica en deportistas. En: E.Garcés (Ed). *Deporte y Psicología.* Murcia 2006;145-76.
3. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med.* 2000; 247:231–239.
4. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, et al. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012; 5:321–331.
5. Tripathi P, Sieber F. The adult central nervous system: anatomy and physiology. In: Brambrink A, Kirsch J (eds). *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care.* Springer Cham, 2019.

6. Zaky S, Zaky CS, Abd-Elsayed A. Anatomy of the nervous system. In: Abd-Elsayed A (eds). Pain. Springer Cham, 2019.
7. Levin KH, Chauvel P. Handbook of clinical neurology. Clinical neurophysiology: Basis and technical aspects. Levin KH & Chauvel P (eds), vol. 160 (3rd series), Elsevier, 2019.
8. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, et al. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis.* 2016; 8(2):243-254.
9. Montano N, Porta A, Cogliati C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(2):71–80.
10. Malliani A, Pagani M, Montano N, et al. Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation.* 1998; 98(23):2640–2643.
11. Koizumi K, Terui N, Kollai M, et al. Functional significance of coactivation of vagal and sympathetic cardiac nerves. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982; 79(6):2116–2120.
12. Malliani A, Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Ital Heart J.* 2002; 3(8):439–445.
13. Paton JF, Boscan P, Pickering AE, et al. The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005. 49(3):555–565.
14. Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, et al. Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension.* 1983; 5(4):552–559.
15. Esler M. Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of regional human sympathetic nervous responses. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 73(5):243–253.



16. Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve*. 2007; 36(5):595–614.
17. 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.
18. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010; 141(2):122–131.
19. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10(1):88–101.
20. Pumplra J, Howorka K, Groves D, et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002; 84(1):1–14.
21. Hatfield BD, Spalding TW, Maria DLS, et al. Respiratory sinus arrhythmia during exercise in aerobically trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30(2):206-214.
22. Gall B, Parkhouse W, Goodman D. Heart rate variability of recently concussed athletes at rest and exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36(8):1269–1274.
23. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5):1043-1065.
24. Oweis RJ, Al-Tabbaa BO. QRS detection and heart rate variability analysis: A survey. *Biomedical Science and Engineering*. 2014; 2(1):13-34.

25. Elgendi M, Eskofier B, Dokos S, et al. Revisiting QRS detection methodologies for portable, wearable, battery-operated, and wireless ECG systems. *PLoS ONE*. 2014; 9(1):e84018.
26. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, et al. Heart rate variability: An old metric with new meaning in the era of using mHealth technologies for health and exercise training guidance. Part One: Physiology and methods. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018; 7(3): 193–6.
27. Sèriés F, Marc I, Cormier Y, et al. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1993; 119(6):449-453.
28. 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.
29. Alvarez D, Hornero R, García M, et al. Applying cross approximate entropy to blood oxygen saturation and heart rate from nocturnal oxymetry in screening for obstructive sleep apnea. En: Wickra-mashinghe N, Geisler G, editores. In *Encyclopedia of healthcare Information Systems*. New York: Hersbey; 2008. p. 74–83.
30. Zonios G, Shankar U, Iyer VK. Pulse oximetry theory and calibration for low saturations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2004; 51:818-822.
31. Coetzee FM, Elghazzawi Z. Noise-resistant pulse oximetry using synthetic reference signal. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000; 47:1018-1026.
32. Karlen W, Brouse CJ, Cooke E, et al. Respiratory rate estimation using respiratory sinus arrhythmia from photoplethysmography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 1201–1204.

33. Gil E, Orini M, Bailón R, et al. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions. *Physiol Meas.* 2010; 31(9):1271–90.
34. Lu G, Yang F, Taylor JA, et al. A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects. *J Med Eng Technol.* 2009; 33(8):634–641.
35. Krishnaswamy U, Aneja A, Kumar RM, et al. Utility of portable monitoring in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Postgrad Med.* 2015; 61(4):223-229.
36. Miyazaki T, Kojima S, Yamamuro M, et al. Nocturia in patients with sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circ J.* 2015; 79(12):2632-2640.
37. Khan N, Hou H, Swartz HM, et al. Direct and repeated measurement of heart and brain oxygenation using in vivo EPR oximetry. *Methods Enzymol.* 2015; 564:529-52.
38. Alvarez D, Hornero R, García M, et al. Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. *Artif Intell Med.* 2007; 41(1):13-24.
39. Jané L, Alfredo, et al. Salbutamol Inhalado y frecuencia cardíaca. *Arch Med.* 2006; 2(5).
40. Vandenberk T, Stans J, Mortelmans C, et al. Clinical validation of heart rate Apps: mixed-methods evaluation study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2017; 5(8):e129.
41. Schäfer A, Vagedes J. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *Int J Cardiol.* 2012; 166(1):15-29.
42. Iyriboz Y, Powers S, Morrow J, et al. Accuracy of pulse oximeters in estimating heart rate at rest and during exercise. *Br J Sp Med.* 1991; 25:162-164.

43. Khandoker AH, Karmakar CK, Palaniswami M. Comparison of pulse rate variability with heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Med Eng Phys.* 2011; 33(2):204–9.
44. Dehkordi P, Garde A, Karlen W, et al. Pulse rate variability compared with heart rate variability in children with and without sleep disordered breathing. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013; 2013:6563-6566.
45. Kirby RR, Taylor RW, Civetta JM. *Handbook of Critical Care* (2nd Ed.) (Philadelphia, USA Lippincott-Raven), 1997.
46. Granelli AW, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39.821 newborns. *BMJ.* 2008; 337:a3037.
47. Zamarrón C, Hornero R, del Campo F, et al. Heart rate regularity analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2006; 10:83-89.
48. Garde A, Dehkordi P, Karlen W, et al. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS One.* 2014; 9:e112959.
49. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care.* 2004; 8(6):R367-R384.
50. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017; 5:258.
51. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015; 17(9):1341–1353.

52. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2012; 16:47-66.
53. Sornmo L, Laguna P. Electrocardiogram (ECG) signal processing. *Wiley encyclopedia of biomedical engineering* 2006; 2: 1298-1313
54. Pola S, Macerata A, Emdin M, et al. Estimation of the power spectral density in nonstationary cardiovascular time series: assessing the role of the time-frequency representations (TFR). *IEEE Trans Biomed Eng.* 1996; 43(1):46–59.
55. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994; 90(4):1826-1831.
56. Welch PD. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics*, vol. AU-15. pp. 70-73, June 1967.
57. Poza J, Hornero R, Abásolo D, et al. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys.* 2007; 29(10):1073–1083.
58. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34(6):623–648.
59. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation.* 1997; 96(9):3224–3232.
60. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol.* 2011; 2:86.
61. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013; 4:26.

62. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84(2):482–492.
63. Malliani A, Pagani M, Montano N, et al. Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation*. 1998; 98(23):2640–2643.
64. Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5):1043–1065.
65. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci*. 1999; 14:111–117.
66. J.H. Dripps. An introduction to time-frequency methods applied to biomedical signals. *IEE Colloquium on Time-Frequency Analysis of Biomedical Signals*. 1997; 1997-006:1/1-1/4.
67. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation*. 2000; 101(1):8–10.
68. Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 504:195-213.
69. Denton TA, Diamond GA, Helfant RH, et al. Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology, *Am Heart J*. 1990; 120(6 Pt 1):1419–1440.
70. Cohen ME, Hudson DL. New chaotic methods for biomedical signal analysis. *Proceedings of the 2000 IEEE EMBS International Conference on Information Technology Applications in Biomedicine*, pp. 123–128, 9-10 November 2000.
71. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 954(1):245-267.

72. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol.* 1994; 266:H1643-H1656.
73. Abásolo D, Hornero R, Espino P, et al. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol. Meas.* 2006; 27:241-253.
74. Al-Angari HM, Sahakian AV. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea síndrome. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007; 54(10):1900–1904.
75. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010; 57(12):2816-2824.
76. Zhao L, Yang L, Su Z, et al. Cardiorespiratory coupling analysis based on entropy and cross-entropy in distinguishing different depression stages. *Front Physiol.* 2019; 10:359.
77. Porta A, Baselli G, Liberati D, et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern.* 1998; 78(1):71-78.
78. Porta A, Guzzetti S, Montano N, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001; 48(11):1282–1291.
79. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Gomez-Pilar J, et al. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. *Entropy.* 2015; 17:123–141.
80. Aziz W, Arif M. Complexity analysis of stride interval time series by threshold dependent symbolic entropy. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 98:30-40.
81. Álvarez D, Crespo A, Vaquerizo-Villar F, et al. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiol Meas.* 2018; 39:104002.

82. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(6):H2039–H2049.
83. Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signal analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 1996; 15(5):97-102.
84. Vjushin D, Govindan RB, Monetti RA, et al. Scaling analysis of trends using DFA. *Physica A*. 2001; 302:234-243.
85. Abásolo D, Hornero R, Escudero J, et al. A study on the possible usefulness of detrended fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in Alzheimer's disease. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008; 55(9):2171-2179.
86. Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, et al. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003; 50(10):1143-1151.
87. Bernardo AF, Vanderlei LC, Garner DM. HRV analysis: a clinical and diagnostic tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014:673232.
88. Tan G, Dao TK, Farmer L, et al. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011; 36(1):27–35.
89. Huikuri HV, Stein PK. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol*. 2012; 3:41.
90. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, et al. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int J Biomed Comput*. 1987; 20(1):51–70.



91. Acharya UR, Paul Joseph K, Kannathal N, et al. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006; 44(12):1031–1051.
92. Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging.* 2018; 10(2):166-177.
93. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, et al. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol.* 2013; 4:294.
94. Cajochen C, Pischke J, Aeschbach D, et al. Heart rate dynamics during human sleep. *Physiol Behav.* 1994; 55(4):769–774.
95. Busek P, Vanková J, Opavský J, et al. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res.* 2005; 54(4):369–376.
96. Berlad II, Shlitner A, Ben-Haim S, et al. Power spectrum analysis and heart rate variability in Stage 4 and REM sleep: evidence for state-specific changes in autonomic dominance. *J Sleep Res.* 1993; 2(2):88–90.
97. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology.* 1995; 45(6):1183–1187.
98. Versace F, Mozzato M, De Min Tona G, et al. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol.* 2003; 63(2):149–162.
99. Muller JE, Tofler GH, Verrier RL. Sympathetic activity as the cause of the morning increase in cardiac events. A likely culprit, but the evidence remains circumstantial. *Circulation.* 1995; 91(10):2508–2509.
100. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, et al. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav.* 1997; 62(5):1037–1043.
101. Verrier RL, Josephson ME. Impact of sleep on arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2(4):450–459.

102. Virtanen I, Ekholm E, Polo-Kantola P, et al. Sleep stage dependent patterns of nonlinear heart rate dynamics in postmenopausal women. *Auton Neurosci.* 2007; 31(1-2):74–80.
103. Vigo DE, Dominguez J, Guinjoan SM, et al. Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *Auton Neurosci.* 2010; 154(1-2):84–88.
104. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, et al. Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging. *PLoS One.* 2011; 6(4):e19002.
105. Ferini-Strambi L, Smirne S. Cardiac autonomic function during sleep in several neuropsychiatric disorders. *J Neurol.* 1997; 244(4 Suppl 1):S29–S36.
106. Ferini-Strambi L, Bianchi A, Zucconi M, et al. The impact of cyclic alternating pattern on heart rate variability during sleep in healthy young adults. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111(1):99–101.
107. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, et al. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res.* 2000; 9(1):13–18.
108. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:204-206.
109. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults, *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9):1006-1014.
110. Hung J, Whitford EG, Pasrsons RW, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* 1990; 336:261-64.
111. Terán J, Alonso ML, Cordero J, et al. Sleep apnea-hypopnea síndrome and the heart. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(7):718-724.

112. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984; 1(8369):126–131.
113. Haba-Rubio J, Darbellay G, Herrmann FR, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: effect of respiratory events and arousal on pulse wave amplitude measured by photoplethysmography in NREM sleep. *Sleep Breath*. 2005; 9(2):73–81.
114. Belozeroff V, Berry RB, Khoo MC. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003; 26(1):65–73.
115. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96(4):1897–1904.
116. Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest*. 1982; 69:1286-1292.
117. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005; 128(5):3618–3624.
118. Bonsignore MR, Romano S, Marrone O, et al. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. *Sleep*. 1997; 20(12):1167–1174.
119. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events-rules, terminology and technical specifications. 1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
120. Caples SM, Rosen CL, Shen WK, et al. The scoring of cardiac events during sleep. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(2):147-154.
121. Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Automated scoring of obstructive sleep apnea and hypopnea events using short-term electrocardiogram recordings. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2009; 13(6):1057-1067.

122. Kent B, McNicholas WT. Ambulatory investigation of sleep disordered breathing. *Breathe*. 2011; 8:107-112.
123. De Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, et al. Automatic processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003; 50(6): 686-696.
124. Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, et al. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996; 19:370–377.
125. Bates RA, Hilton MF, Godfrey KR, et al. Autonomic function assessment using analysis of heart rate variability. *Control Eng Practice*. 1997; 5(12):1731-1737.
126. Roche F, Duverney D, Court-Fortune I, et al. Cardiac interbeat interval increment for the identification of obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25:1192–1199.
127. Zamarrón C, Gude F, Barcala J, et al. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulseoximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest*. 2003; 123(5):1567-1576.
128. Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, et al. Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea síndrome. *Clin Physiol*. 1999; 19(2):127–134.
129. Roche F, Sforza E, Duverney D, et al. Heart rate increment: an electrocardiological approach for the early detection of obstructive sleep apnoea–hypopnea syndrome. *Clin Sci*. 2004; 107(1):105–110.
130. Ravelo-García AG, Saavedra-Santana P, Juliá-Serdá G, et al. Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening. *Chaos*. 2014; 24(2):024404.

131. Hossen A. Identification of obstructive sleep apnea from normal subjects: FFT approaches wavelets. *IJBB*. 2010; vol.4(2): 22–33.
132. Mendez MO, Bianchi AM, Matteucci M, et al. Sleep apnea screening by autoregressive models from a single ECG lead. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009; 56(12):2838-2850.
133. Salsone M, Marelli M, Vescio B, et al. Usefulness of cardiac parasympathetic index in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea: A preliminary study. *J Sleep Res*. 2019; e12893.
134. Gula LJ, Krahn AD, Skane A, et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8(2):144–149.
135. Karasulu L, Dalar L, S.kücü S, et al. Heart rate variability analysis of single-channel electrocardiogram can help to differentiate high-risk patients with obstructive sleep apnea syndrome – a study on diagnostic accuracy. *Anatol J Cardiol* 2012; 12:331–238.
136. Wessel N, Riedl M, Kurths J. Is the normal heart rate “chaotic” due to respiration?. *Chaos*. 2009; 19(2):028508.
137. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, et al. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol*. 1996; 16:209-216.
138. Narkiewicz K, Sommers VK. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Auton Neurosci*. 2001; 90(1-2):89-94.
139. Milagro J, Deviaene M, Gil E, et al. Autonomic dysfunction increases cardiovascular risk in the presence of sleep apnea. *Front Physiol*. 2019; 10:62
140. Oh S, Choi S, Park K, et al. The association between obstructive respiratory events in REM sleep and heart rate variability. *Sleep*. 2018; 41(Abstract supplement):A224-A224.

141. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 98(11):1071–1077.
142. Smietanowski M, Szelenberger W, Trzebski A. Nonlinear dynamics of the cardiovascular parameters in sleep and sleep apnea. In memory of Alberto Malliani (1935-2006) - A brave heart and beautiful mind. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(Suppl 11):55-68.
143. Kesek M, Franklin KA, Sahlin C, et al. Heart rate variability during sleep and sleep apnoea in a population based study of 387 women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009; 29(4):309-315.
144. Da Silva SP, Hulce VD, Backs RW. Effects of obstructive sleep apnea on autonomic cardiac control during sleep. *Sleep Breath*. 2009; 13(2):147–156.
145. 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.
146. Lado MJ, Méndez AJ, Rodríguez-Liñares L, et al. Nocturnal evolution of heart rate variability indices in sleep apnea, *Comput Biol Med*. 2012; 42(12):1179–1185.
147. Zheng L, Pan W, Li Y, et al. Use of mutual information and transfer entropy to assess interaction between parasympathetic and sympathetic activities of nervous system from HRV. *Entropy*. 2017; 19:489.
148. Palma JA, Iriarte J, Fernandez S, et al. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125:1783–1791.
149. Faccenda J, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in sleep apnoea-hypopnoea síndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(2):344–348.

150. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnoea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1681–1685.
151. Phillips CL, McEwen BJ, Morel- Kopp MC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67(7): 639–644.
152. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long- term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464):1046–1053.
153. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur Respir J.* 2006; 27(1):128-135.
154. Kufoy E, Palma JA, Lopez J, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One.* 2012; 7(3):e33769.
155. Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, et al. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(5): 807–812.
156. Jurysta F, Kempenaers C, Lanquart JP, et al. Long-term CPAP treatment partially improves the link between cardiac vagal influence and delta sleep. *BMC Pulm Med.* 2013; 13:29.
157. Guo W, Lv T, She F, et al. The impact of continuous positive airway pressure on heart rate variability in obstructive sleep apnea patients during sleep: A meta-analysis. *Heart and Lung.* 2018; 47(5):516–524.

158. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Hell J Cardiol*. 2006; 47:13–20.
159. Nastalek P, Bochenek G, Kania A, et al. Heart rate variability in the diagnostics and CPAP treatment of obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 6:25-33.
160. Limphanudom P, Chierakul N, Pinyopattarakul N. Recovery of heart rate variability in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea after 6-month continuous positive airway pressure treatment. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90:1530–1535.
161. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(3):128-149.
162. Hang LW, Hsu JY, Chang CJ, et al. Predictive factors warrant screening for obstructive sleep apnea in COPD: a Taiwan National Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:665–673.
163. Chronic Respiratory Disease Collaborators (Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH et al). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9):691–706.
164. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64(19):863-868.
165. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, et al. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Health Care*. 2014; 22(1):91–98.



166. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994; 106(5):1432–1437.
167. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E, et al. Cardiac sympathetic hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *COPD*. 2016; 13(6):706–711.
168. Jin Y, Chen C, Cao Z, et al. Entropy change of biological dynamics in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2997–3005.
169. Kabbach EZ, Mazzuco A, Borghi-Silva A, et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:2221–2230.
170. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol*. 2015; 199:264–273.
171. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst*. 1996; 59(3):125–132.
172. Van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, et al. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2011; 16(6):939–946.
173. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014; 7:43.
174. Camillo CA, Laburu V de M, Gonçalves NS, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*. 2011; 105(7):1054–1062.

175. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, et al. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 2014; 43(3):249–255.
176. Mendes FA, Moreno IL, Durand MT, et al. Analysis of cardiovascular system responses to forced vital capacity in COPD. *Rev Bras Fisioter*. 2011; 15(2): 102-208.
177. Ricci-Vitor AL, Bonfim R, Fosco LC, et al. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49(6):793-801.
178. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, et al. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic pulmonary diseases requiring hospitalization after Emergency department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81(1):47-52.
179. Bédard ME, Marquis K, Poirier P, et al. Reduced heart variability in patients with chronic obstructive pulmonary diseases independent of anticholinergic or beta-agonist medications. *COPD*. 2010; 7(6):391-397.
180. Carvalho TD, Pastre CM, de Godoy MF, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6:23–28.
181. Carvalho TD, Marcelo Pastre C, Claudino Rossi R, et al. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17(6):260-265.
182. Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, et al. Potential effect of 6 versus 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015; 51(2):211–221.

183. Rossi RC, Vanderlei FM, Bernardo AF, et al. Effect of pursed-lip breathing in patients with COPD: linear and nonlinear analysis of cardiac autonomic modulation. *COPD*. 2014; 11(1):39–45.
184. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MP, et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:1651–1661.
185. Goulart Cda L, Simon JC, Schneiders Pde B, et al. Respiratory muscle strength effect on linear and nonlinear heart rate variability parameters in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1671–1677.
186. Vanzella LM, Bernardo AFB, Carvalho TD, et al. Complexity of autonomic nervous system function in individuals with COPD. *J Bras Pneumol*. 2018; 44(1):24-30.
187. Caliskan SG, Polatli M, Bilgin MD. Nonlinear analysis of heart rate variability of healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Eng Technol*. 2018; 42(4):298-305.
188. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985; 6(4):651-661.
189. Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8):1219–1225.
190. Zhao YY, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Sleep apnea and obstructive airway disease in older men: outcomes of sleep disorders in older men study. *Sleep*. 2016; 39:1343–1351.
191. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA síndrome. *Respirology*. 2013; 18(3):421–431.

192. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(8):692–700.
193. Wang W, Tretriluxana S, Redline S, et al. Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res.* 2008; 17(3):251–262.
194. Zamarrón C, García V, Morete E, et al. Association of chronic obstructive pulmonary diseases and obstructive sleep apnea consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3(4):671-682.
195. Zamarrón C, del Campo F. Chronic obstructive pulmonary disease with concomitant obstructive sleep apnea: physiological, clinical and therapeutic implications. *Minerva pneumologica.* 2009; 48:295-306.
196. McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest.* 2017; 152(6):1318–1326.
197. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thorac Dis.* 2016; 8:236–242.
198. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112:2660–2667.
199. He B-T, Lu G, Xiao S-C, et al. Coexistence of OSA may compensate for sleep related reduction in neural respiratory drive in patients with COPD. *Thorax.* 2017; 72:256–262.
200. Luo YM, He BT, Wu YX, et al. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190:227-229.

- 
201. Marín JM, De Andrés R, Alonso J, et al. Long term mortality in the overlap síndrome. *Eur Respir J*. 2008; 32:865.
  202. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35:132-137.
  203. Du W, Liu J, Zhou J, et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 national health and nutrition examination survey. *International Journal COPD*. 2018; 13:665-674.
  204. Akinci AC, Pinar R, Demir T. The relation of the subjective dyspnoea perception with objective dyspnoea indicators, quality of life and functional capacity in patients with COPD. *Journal of Clinical Nursing*. 2012; 22:969–976.
  205. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:349–362.
  206. Zangrando KTL, Trimer R, de Carvalho LCS Jr, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:1343-1351.
  207. Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, et al. Research priorities in pathophysiology for sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(3):289–299.
  208. McNicholas WT. Does associated chronic obstructive pulmonary disease increase morbidity and mortality in obstructive sleep apnea? *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16(1):50-53.

209. Dames KK, Lopes AJ, De Melo PL. Airflow pattern complexity during resting breathing in patients with COPD: effect of airway obstruction. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014; 192: 39–47.
210. Abásolo D, Hornero R, Gómez C, et al. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys.* 2006; 28(4):315–322.
211. Chang YC, Wu HT, Chen HR, et al. Application of a Modified Entropy Computational Method in Assessing the Complexity of Pulse Wave Velocity Signals in Healthy and Diabetic Subjects. *Entropy.* 2014; 16:4032–4043.
212. Alcaraz R, Rieta JJ. Sample entropy of the main atrial wave predicts spontaneous termination of paroxysmal atrial fibrillation. *Med Eng Phys.* 2009; 31(8):917–922.
213. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005; 71(2 Pt 1):021906.
214. Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest.* 2003; 124(5):1694-1701.
215. Zamarrón C, Romero PV, Gude F, et al. Screening of obstructive sleep apnoea: heart rates spectral analysis of nocturnal pulse oximetric recording,. *Respir Med.* 2001; 95(9):759–765.
216. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation.* 2000; 101(23):E215-220.
217. Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, et al. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007; 54(1):107–113.
218. Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med.* 2006; 37(2):111–118.

219. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Del Campo F, et al. Utility of AdaBoost to detect sleep apnea-hypopnea syndrome from single-channel airflow. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016; 63(3):636–646.
220. Mondal A, Bhattacharyat P, Saha G. Diagnosing of the lungs status using morphological anomalies of the signals in transformed domain. In *Proceedings of the 4th International Conference on Intelligent Human Computer Interaction*, Kharagpur, India, 27–29 December 2012.
221. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time series analysis using approximate entropy and simple entropy. *Am J Physiol Heart Circ.* 2000; 278:H2039-H2049.
222. Marín-Oto M, Marín JM. Obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Overlap or Syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(10):499-500.
223. Papachatzakis I, Velentza L, Zarogoulidis P, et al. Comorbidities in coexisting chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea.overlap syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(13):4325-4331.
224. Shresda B, Mukhtar O, Kandel S, et al. Polysomnographic variables in alternate overlap syndrome: data from sleep heart health study. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9(2):108-112.
225. Zhang X-S, Zhu Y-S, Zhang X-J. New approach to studies on ECG dynamics: extraction and analyses of QRS complex irregularity time series. *Med Biol Eng Comput.* 1997;35:467-473.
226. Burioka N, Cornélissen G, Halberg F, et al. Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest.* 2003; 123:80-86.
227. Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, et al. Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2004; 161:79-87.

- 
228. Aguirre LA, Barros VC, Souza AVP. Nonlinear multivariable modeling and analysis of sleep apnea time series. *Comput Biol Med.* 1999; 29:207-228.
229. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, et al. Study of heart rate autonomic modulation at rest in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter.* 2007; 11(1):33-38.
230. Hedner J, Ejsnell H, Sellgren J, et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens.* 1988; 6:S529-S531.
231. Van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis.* 2010; 2(4):215–222.
232. Heindl S, Lehnert M, Criege CP, et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(4):597–601.
233. Pan WY, Su MC, Wu HT, et al. Multiscale entropy analysis of heart rate variability for assessing the severity of sleep disordered breathing. *Entropy.* 2015; 17:231–243.
234. Voss A, Schulz S, Schroeder R, et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367(1887):277–296.
235. Iranmanesh A, Rochester DF, Liu J, Veldhuis JD. Impaired adrenergic- and corticotropic-axis outflow during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism.* 2011; 60:1521–1529.
236. Sarlabous L, Torres A, Fiz JA, et al. Evidence towards improved estimation of respiratory muscle effort from diaphragm mechanomyographic signals with cardiac vibration interference using sample entropy with fixed tolerance values. *PLoS One.* 2014; 9(2):e88902.



237. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*. 2008; 186(6):393-401.
238. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14(8):791–799.
239. Haarmann H, Mohrlang C, Tschiesner U, et al. Inhaled  $\beta$ -agonist does not modify sympathetic activity in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:46.
240. Wu YK, Huang CY, Yang MC, et al. Effect of tiotropium on heart rate variability in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015; 28(2):100–105.