

Caracterización de la apnea del sueño infantil mediante nuevas bandas espectrales del EEG

A. Martín Montero¹, G.C. Gutiérrez Tobal¹, J. Poza Crespo¹, D. Álvarez González^{1,2}, F. Vaquerizo Villar¹, V. Barroso García¹, S.J. Ruiz Gómez¹, L. Kheirandish Gozal³, F. del Campo^{1,2}, D. Gozal³, R. Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, adrian.martin@gib.uva.es

² Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

³ Dept. of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, EEUU, dgozal@peds.bsd.uchicago.edu

Resumen

Este estudio se centra en la caracterización del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño (SAHS) infantil en el EEG nocturno. Para ello, se ha realizado un análisis espectral sobre los registros de 294 sujetos pediátricos (5-9 años) seleccionados en escuelas infantiles. El análisis espectral derivó en la definición de dos nuevas bandas de interés: i) 0.5-2 Hz, establecida cualitativamente en base a la forma del espectro; y ii) 2-2.7 Hz, estimada cuantitativamente mediante la aplicación de test de significación estadística. Posteriormente, se extrajeron medidas de potencia e irregularidad de dichas bandas para caracterizar las diferencias entre grupos de sujetos con distinto grado de afectación del SAHS. Los resultados muestran descensos de irregularidad (0.5-2 Hz) y potencia (2-2.7 Hz) conforme aumenta la severidad del SAHS. Asimismo, los parámetros de las nuevas bandas de interés correlacionaron significativamente con los arousals respiratorios, típicos del SAHS, pero no con los espontáneos, que aparecen de manera natural durante el sueño. Los resultados sugieren que los descensos de irregularidad y potencia en las nuevas bandas de interés están relacionados con la fragmentación del sueño, consecuencia directa de los arousals respiratorios. Por tanto, la información obtenida de las bandas espectrales de interés podría ser de utilidad para caracterizar la actividad neuronal específica del SAHS infantil.

1. Introducción

El síndrome de la apnea-hipopnea del sueño (SAHS) pediátrico es un trastorno caracterizado por la aparición recurrente de eventos de apnea (ausencia total del flujo aéreo) e hipopnea (reducción significativa del flujo aéreo), que alteran la ventilación normal durante el sueño [1]. Esta enfermedad tiene una alta prevalencia entre la población infantil, padeciéndola hasta un 5.7% de los niños [1]. Si no se trata adecuadamente, puede derivar en graves consecuencias tanto en el desarrollo cognitivo como en el funcionamiento cardiovascular [1].

La técnica de referencia para el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía (PSG) nocturna, durante la que se registran gran variedad de señales fisiológicas, como el electroencefalograma (EEG), el electrocardiograma, la saturación de oxígeno en sangre o el flujo aéreo [1]. En base a estas señales, se detectan las apneas e hipopneas para calcular el índice de apnea-hipopnea (IAH), que indica el número de eventos producidos por hora de sueño [2]. El IAH se emplea tanto para diagnosticar el SAHS como para establecer su severidad [2].

Durante los eventos apneicos son muy frecuentes los *arousals*, o microdespertares, que se reflejan en el EEG. Estos eventos eléctricos activan los músculos dilatadores

de la vía aérea superior para prevenir pausas respiratorias prolongadas durante el sueño [3]. No obstante, la aparición repetida de *arousals* provoca una fragmentación en el sueño, ocasionando ciclos anormales que derivan en un sueño no reparador [3]. La aparición de *arousals* puede producirse de manera espontánea en toda clase de sujetos o deberse a eventos propios del SAHS (*arousals* respiratorios).

El análisis espectral del EEG en la enfermedad del SAHS pediátrico es un tema relativamente inexplorado. Yang *et al.* [4], no encontraron diferencias que permitiesen caracterizar la actividad del EEG nocturno en niños con SAHS. Hasta el momento, los únicos estudios capaces de diferenciar alteraciones producidas por el SAHS pediátrico no analizaban el registro completo, sino que se centraban en los cambios en el EEG en los momentos en los que se producían eventos apneicos [5–7].

La ausencia de cambios al analizar el registro nocturno completo de estudios precedentes podría deberse a la evaluación de las bandas que tradicionalmente se han empleado en el estudio del EEG: δ (0.5-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz). No obstante, puesto que los *arousals* respiratorios se detectan de manera natural en el EEG, este estudio parte de la hipótesis de que el SAHS pediátrico puede ser caracterizado mediante análisis espectral del mismo. Consecuentemente, el objetivo principal del estudio es la evaluación del espectro del EEG nocturno para responder a las siguientes preguntas de investigación: (i) ¿existen sub-bandas de frecuencia específicas para diferenciar la actividad cerebral durante el sueño entre niños con SAHS y niños sin SAHS?; (ii) ¿cuál es el substrato fisiopatológico subyacente que hace que se produzcan esas diferencias?

2. Materiales

2.1. Sujetos

Se ha analizado la actividad EEG de sujetos pediátricos, reclutados en distintos centros de educación primaria de los Estados Unidos de América y remitidos a la unidad del sueño del *Comer Children's Hospital* de la Universidad de Chicago (EE.UU) para ser sometidos a una PSG nocturna. Se trataba por lo tanto de población general, sin sospecha de padecer SAHS. La población inicial era de 309 sujetos, descartándose 15 sujetos por exceso de ruido y artefactos en la señal. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de los tutores legales de los niños para la realización del

estudio, así como la aprobación del Comité Ético de la Universidad de Chicago.

La Tabla 1 recoge los datos demográficos y clínicos de cada grupo. No existen diferencias significativas en sexo (p -valor > 0.05 , test Chi-cuadrado) ni en edad (p -valor > 0.05 , test de Kruskal-Wallis). Para la división en grupos, los sujetos fueron diagnosticados en base a las reglas establecidas por la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [8]. El índice de apnea/hipopnea (IAH) es la variable clínica empleada para determinar la severidad de SAHS. En casos pediátricos, un valor de IAH < 1 se asocia con no padecimiento de la enfermedad, y valores de IAH ≥ 5 asociados al mayor grado de severidad en SAHS, a partir del cual se recomienda cirugía [2,9]. Se ha incluido también un grupo considerado SAHS leve, con valores de $1 \leq \text{IAH} < 5$. Esta división está justificada dado que este grupo presenta mayores dificultades a la hora de tomar decisiones para tratar la enfermedad [9].

2.2. Registros electroencefalográficos

Las señales de EEG se registraron mediante una PSG nocturna con el sistema digital PolySmith (*Nikon Kohden America Inc., CA, USA*). Se adquirió la actividad cerebral en un total de 8 canales (C3, C4, O1, O2, T3, T4, F3 y F4) ubicados según el sistema internacional 10-20. La frecuencia de muestreo de los registros fue de 250 Hz y 500 Hz. Se efectuó un remuestreo a 200 Hz, frecuencia mínima recomendada por la AASM [8].

El preprocesado de los registros se llevó a cabo en 5 pasos: (i) re-referenciado promedio de los canales; (ii) filtrado con un filtro de ranura (60 Hz) y filtrado paso-banda con ventana de Hamming (0.5-70 Hz); (iii) segmentación en épocas de 30 s; (iv) rechazo automático de artefactos basado en umbralización adaptativa por épocas; y (v) descarte del tramo inicial del registro perteneciente a la latencia del sueño, y de los últimos 15 minutos del tramo final (para asegurar que el sujeto esté dormido durante todo el registro analizado).

3. Métodos

3.1. Densidad espectral de potencia

La estimación de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD), se realizó mediante el método de Blackman-Tukey, basado en el cálculo de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación, como se ha hecho en estudios previos [10]. Para estimar la PSD, se empleó una ventana rectangular de 6000 muestras sin solapamiento, se calculó la PSD para cada una de las épocas de 30 s y se promedió a lo largo de ellas. Posteriormente se normalizó para cada sujeto en la banda 0.5-70 Hz.

	No SAHS	SAHS leve	SAHS severo
# sujetos	176	98	20
Edad (años)	6.60 \pm 0.75	6.56 \pm 0.75	6.60 \pm 0.82
Género (M/F)	104/72	55/43	10/10
IMC (kg/m ²)	17.10 \pm 2.97	18.46 \pm 4.82	19.48 \pm 5.27
IAH (e/h)	0.39 \pm 0.28	1.81 \pm 0.83	13.61 \pm 10.92

* IMC: índice de masa corporal

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los sujetos.

3.2. Determinación de bandas espectrales de interés

La obtención de las bandas espectrales de interés se realizó en base a la PSD promedio para cada uno de los grupos (ver Figura 1), definiéndose dos bandas de interés: una de forma cualitativa y otra de forma cuantitativa.

La búsqueda cualitativa se llevó a cabo mediante la observación directa de la forma de las PSDs. En la Figura 1.b se aprecian diferencias morfológicas en la PSD de los 3 grupos de severidad del SAHS en el rango **0.5-2 Hz**. Asimismo, este rango de frecuencias es de interés dado que coincide con la actividad predominante de la fase N3 de sueño [8]. Por todo ello, el rango 0.5-2 Hz se eligió para definir la primera banda de interés.

La búsqueda cuantitativa se realizó mediante la aplicación del test estadístico de Kruskal-Wallis sobre los valores de amplitud de las componentes frecuenciales de las PSDs. Mediante este procedimiento, en la Figura 1.a se observa como en la banda **2-2.7 Hz** (sombreada en azul) los p -valores resultantes son significativos ($p < 0.05$).

3.3. Análisis espectral

Definidas las bandas de interés a analizar, se calcularon dos parámetros que se adecuasen a las características observadas para buscar diferencias entre grupos.

La entropía espectral (*Spectral Entropy*, SE) es una medida de irregularidad que evalúa la uniformidad del espectro [11], resultando adecuada para evaluar las diferencias entre las formas de las PSDs observadas en la banda de 0.5-2 Hz. Considerando M el número de puntos de la PSD en el rango 0.5-2 Hz, la SE se calculó como:

$$SE = \frac{-1}{\log(M)} \sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=2 \text{ Hz}} PSD_n(f) \log[PSD_n(f)] \quad (1)$$

La potencia relativa (*Relative Power*, RP) es un parámetro espectral que aporta información sobre la distribución de la potencia de la señal. Las diferencias obtenidas mediante el análisis cuantitativo hacen que esta medida sea adecuada para analizar la banda de 2-2.7 Hz, de modo que se calculó la RP en dicha banda de la siguiente forma:

$$RP = \frac{\sum_{f=2 \text{ Hz}}^{f=2.7 \text{ Hz}} PSD_n(f)}{\sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=70 \text{ Hz}} PSD_n(f)} \quad (2)$$

3.4. Análisis estadístico

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis exploratorio para evaluar la distribución de los valores de SE y RP . Tras aplicar una transformación logarítmica, se observó que los datos seguían una distribución normal (test de Lilliefors) y que eran homocedásticos (test de Bartlett). Por ello se utilizó un test ANCOVA (*ANalysis of COVariance*), incluyendo como covariable la edad. Los resultados del test estadístico se corrigieron mediante la corrección *False Discovery Rate* (FDR). El umbral de significación se estableció en 0.05.

Finalmente, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ_s) para buscar relaciones entre los parámetros obtenidos de las dos bandas con el IAH, el índice de *arousals* espontáneos (IA_E) y el índice de *arousals* respiratorios (IA_R) durante la noche. También se incluyó en el análisis los valores de RP en las bandas clásicas.

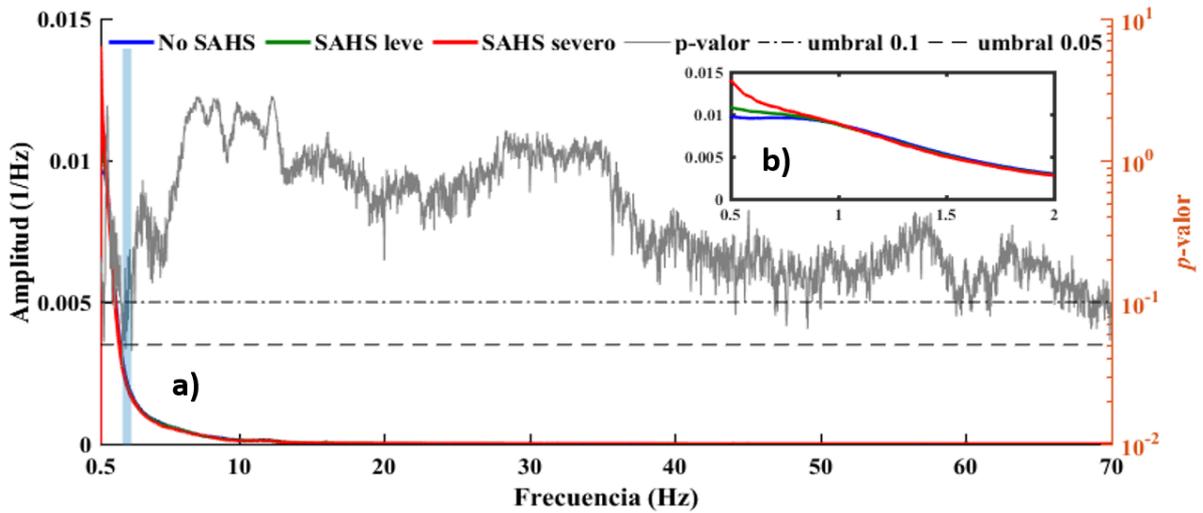


Figura 1. Representación conjunta de las PSDs normalizadas promedio para los 3 grupos de severidad. En a) se muestra el rango de 0-70Hz, incluyéndose el resultado del test estadístico. En b) se muestra la figura ampliada en el rango 0.5-2 Hz. Los p-valores representados se han multiplicado por un factor de 3 para aplicar la corrección de Bonferroni.

4. Resultados

La Figura 1 representa las PSDs normalizadas para cada uno de los grupos. En la Figura 1.a se muestra el rango de 0-70 Hz y se representa el resultado del test estadístico al comparar las PSDs. Se han sombreado en azul las frecuencias para las que el test estadístico ha mostrado diferencias significativas ($p < 0.05$). La Figura 1.b muestra los resultados ampliados en el rango de 0.5-2 Hz, apreciándose diferencias entre las formas de las 3 PSDs.

La Figura 2 muestra las comparaciones que manifestaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de severidad para las dos bandas de interés. En ambos casos las diferencias se obtuvieron al comparar el grupo no SAHS con los dos grupos de severidad, obteniéndose diferencias más marcadas entre los no SAHS y los SAHS severo al evaluar la SE en la banda de 0.5-2 Hz. En todos los casos las diferencias se deben a decrementos conforme aumenta el IAH.

La Tabla 2 recoge los valores de ρ_S y los p-valores obtenidos al analizar la relación entre los parámetros calculados en las distintas bandas de frecuencia con el IAH, los *arousals* espontáneos y los *arousals* respiratorios. En el caso del IAH, únicamente se obtiene una correlación estadísticamente significativa (negativa) para los dos parámetros obtenidos de las bandas de interés. En el caso de los *arousals* espontáneos, se obtienen correlaciones estadísticamente significativas para la RP, siendo esta negativa en δ y positiva para las bandas θ , α y γ . Por último, los *arousals* respiratorios han mostrado correlaciones estadísticamente significativas en las bandas 0.5-2 Hz, 2-2.7 Hz, δ , θ y α , siendo todas negativas excepto en δ .

5. Discusión y conclusiones

5.1. Utilidad de las bandas de interés

En este estudio se buscaban bandas de frecuencia que permitiesen encontrar diferencias en la actividad del EEG entre niños sanos y niños que padecen la enfermedad de SAHS. El análisis basado en las PSDs promedio de los tres grupos ha permitido encontrar dos bandas que arrojan diferencias entre dichos grupos. En el caso de la banda de

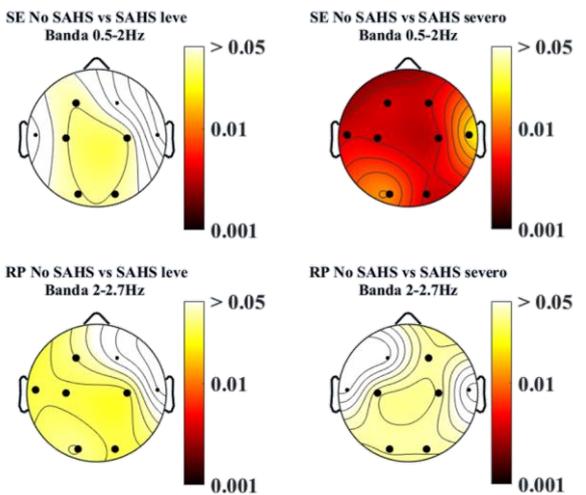


Figura 2.- Resultados estadísticos para la SE y la RP en las dos sub-bandas de interés. Los electrodos con diferencias significativas ($p < 0.05$) aparecen resaltados.

Característica	IAH		IA _E		IA _R	
	ρ_S	p-valor	ρ_S	p-valor	ρ_S	p-valor
SE 0.5-2 Hz	-0.20	$1.5 \cdot 10^{-4}$	-0.03	0.592	-0.22	$1.5 \cdot 10^{-4}$
RP 2-2.7 Hz	-0.19	$9.5 \cdot 10^{-4}$	-0.07	0.189	-0.20	$9.5 \cdot 10^{-4}$
RP δ	0.05	0.413	-0.29	$4.2 \cdot 10^{-7}$	0.24	$3.5 \cdot 10^{-5}$
RP θ	-0.09	0.128	0.19	$8.9 \cdot 10^{-4}$	-0.17	0.003
RP α	-0.07	0.221	0.20	$3.7 \cdot 10^{-4}$	-0.24	$4.6 \cdot 10^{-5}$
RP β_1	0.05	0.412	0.16	0.006	-0.08	0.151
RP β_2	0.07	0.254	0.07	0.256	-0.07	0.212
RP γ	0.10	0.068	0.29	$3.2 \cdot 10^{-7}$	-0.09	0.124

Tabla 2. Correlación de las características extraídas en las distintas bandas de frecuencia con el IAH, el IA_E y el IA_R.

0.5-2 Hz, los valores de SE se reducen al aumentar el IAH, lo cual implica un descenso de irregularidad del EEG conforme aumenta el nivel de SAHS. Para la banda de 2-2.7 Hz, los resultados de RP también reflejan un descenso de potencia conforme aumenta la severidad del SAHS, lo que implica una mayor actividad cerebral de los sujetos no SAHS en este rango. Por lo tanto, en este estudio se han encontrado diferencias significativas que permiten caracterizar la actividad cerebral del EEG en niños con SAHS analizando el registro de toda la noche, a diferencia

de otros estudios previos que no las encontraron [4], o analizaban eventos aislados [5–7].

La mayor concentración de potencia en torno a 1 Hz en el grupo SAHS severo, junto con los resultados obtenidos para los parámetros empleados en las dos bandas de frecuencia de interés podría estar ligada de forma directa con la fragmentación del sueño que sufren los sujetos con SAHS. La AASM indica que la fase N3 de NREM (*No Rapid Eye Movement*) se caracteriza por una mayor actividad entre 0.5 y 2 Hz, mientras que la fase REM (*Rapid Eye Movement*) destaca por ondas entre 2 y 6 Hz [8]. Los resultados de RP junto con la visualización de las PSDs parecen reflejar que, a lo largo de la noche, los sujetos con SAHS han permanecido más tiempo en la fase N3, mientras que los sujetos no SAHS permanecen más tiempo en la fase REM. Junto con estos resultados, el descenso de irregularidad en el EEG al aumentar el IAH podría deberse al menor número de cambios entre fases que experimentan los sujetos con SAHS, lo cual es causa directa de la fragmentación del sueño e implica menores cambios en los eventos de EEG asociados a esas fases.

5.2. Relación con los *arousals*

La fragmentación del sueño en los sujetos con SAHS se debe a los *arousals* respiratorios, para los cuales se ha estudiado la correlación con los parámetros obtenidos. En el estudio de correlaciones, en primer lugar, destaca la correlación negativa entre los dos parámetros analizados en el estudio con el IAH, lo cual respalda los resultados anteriores. Adicionalmente, los resultados han reflejado que las bandas de frecuencia clásicas muestran correlaciones estadísticamente significativas tanto para los *arousals* espontáneos (que tienen lugar de forma independiente al SAHS) como con los respiratorios. Sin embargo, la relación entre los parámetros en las bandas de interés analizadas y los *arousals* reflejan que estos parámetros únicamente tienen correlación con los *arousals* respiratorios, los cuales son consecuencia directa de la patología. Los resultados obtenidos son coherentes con los obtenidos por Liu *et al.* [12], que analizaron la diferencia en los índices de *arousals* entre niños sanos y con SAHS. En su estudio encontraron un mayor número de *arousals* en los pacientes, que además se producían con mayor frecuencia en las fases NREM, dando lugar a una mayor fragmentación del sueño.

5.3. Limitaciones y líneas futuras

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, aunque el número de sujetos totales es elevado en comparación a estudios previos, sería conveniente aumentar esta base de datos, tratando de equilibrar el número de sujetos con SAHS severo a los otros dos grupos. Además, aunque el enfoque ha permitido caracterizar alteraciones a lo largo de la noche, no se disponía de la información relativa al hipnograma de los sujetos, lo que permitiría relacionar los resultados con las fases del sueño de forma más robusta.

6. Conclusiones

El presente estudio ha permitido encontrar dos bandas de frecuencias de interés, la banda de 0.5-2 Hz y la banda de 2-2.7 Hz, en las cuales mediante medidas de potencia e irregularidad se ha podido caracterizar diferencias en el

EEG durante el sueño entre niños no SAHS y niños que padecen la enfermedad. Además, el estudio de correlaciones con los *arousals* sugiere que estas diferencias son debidas a la fragmentación del sueño que provocan dichos *arousals*, observándose una correlación negativa entre los parámetros empleados en las bandas de interés y los *arousals* propios de la patología. Todo ello indica que los parámetros empleados en las bandas encontradas son útiles para caracterizar la enfermedad del SAHS, en detrimento de las bandas clásicas.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y FEDER (DPI2017-84280-R y RTC-2015-3446-1) y la ‘European Commission’ y FEDER (POCTEP 0378_AD_EEGWA_2_P). F. Vaquerizo Villar cuenta con un contrato predoctoral para la Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. V. Barroso García y S.J. Ruiz Gómez cuentan con una ayuda concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo.

Referencias

- [1] C. L. Marcus *et al.*, “Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome,” *Pediatrics*, vol. 130, no. 3, pp. e714–e755, 2012.
- [2] M. L. Alonso-Alvarez *et al.*, “Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa),” *Arch. Bronconeumol.*, vol. 47, no. 5, pp. 2–18, Jan. 2011.
- [3] F. Lopez-Jiménez *et al.*, “Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease,” *Chest*, vol. 133, no. 3, pp. 793–804, 2008.
- [4] J. S. C. Yang *et al.*, “Determining sleep quality in children with sleep disordered breathing: EEG spectral analysis compared with conventional polysomnography,” *Sleep*, vol. 33, no. 9, pp. 1165–72, 2010.
- [5] R. D. Chervin *et al.*, “Correlates of Respiratory Cycle-Related EEG Changes in Children with Sleep Disordered Breathing,” *Sleep*, vol. 27, no. 1, pp. 116–121, 2004.
- [6] H. P. R. Bandla and D. Gozal, “Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 29, no. 5, pp. 359–365, 2000.
- [7] J. S. C. Yang *et al.*, “EEG spectral analysis of apnoeic events confirms visual scoring in childhood sleep disordered breathing,” *Sleep Breath.*, vol. 16, no. 2, pp. 491–497, 2012.
- [8] C. Iber *et al.*, “The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications,” *AASM Manual for Scoring Sleep*. 2007.
- [9] O. S. Capdevila *et al.*, “Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes,” in *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008, vol. 5, no. 2, pp. 274–282.
- [10] J. Poza *et al.*, “Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer’s disease,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 29, no. 10, pp. 1073–1083, 2007.
- [11] T. Inouye *et al.*, “Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 79, no. 3, pp. 204–210, 1991.
- [12] D. B. Liu *et al.*, “Characteristics of electroencephalogram arousals of sleep-disordered breathing children at different sleep stages,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 129, no. 23, pp. 2876–2878, 2016.