

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 460**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/0205** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2006 PCT/US2006/026591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2007 WO07008706**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 06786669 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 1906817**

54 Título: **Evaluación de la calidad del sueño y de los trastornos respiratorios del sueño en función del acoplamiento cardiopulmonar**

30 Prioridad:

**12.07.2005 US 178990**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.06.2019**

73 Titular/es:

**BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER,  
INC. (100.0%)  
330 Brookline Avenue  
Boston, MA 02215, US**

72 Inventor/es:

**MIETUS, JOSEPH E.;  
PENG, CHUNG-KANG;  
THOMAS, ROBERT J. y  
GOLDBERGER, ARY, L.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

**ES 2 716 460 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Evaluación de la calidad del sueño y de los trastornos respiratorios del sueño en función del acoplamiento cardiopulmonar

5

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere en general al análisis de los datos fisiológicos y, más específicamente, a la evaluación no invasiva de la patología y fisiología del sueño a partir de medidas de coherencia y/o potencia cruzada.

Técnica relacionada

15

**[0002]** Al menos el cinco por ciento de la población general sufre de trastornos del sueño de importancia médica, siendo el más frecuente el trastorno respiratorio durante el sueño (también conocido como apnea del sueño). Como problema principal de salud pública, los trastornos del sueño contribuyen a una somnolencia diurna excesiva y a los riesgos asociados de accidentes de tráfico, hipertensión, ataques al corazón, ictus, depresión y trastornos de déficit de atención. La prevalencia de los trastornos del sueño es mucho mayor (excediendo del treinta por ciento) en poblaciones específicas, como individuos obesos, con insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes e insuficiencia renal.

25 **[0003]** Los sistemas de diagnóstico convencionales para la detección de los trastornos del sueño normalmente implican registros multicanal complejos en un laboratorio del sueño y costosas valoraciones, que llevan en su conjunto a un gasto sustancial y molestias para el paciente. Un ejemplo de sistema de diagnóstico del sueño convencional es la polisomnografía completa. La polisomnografía es la técnica de referencia para la detección y cuantificación del trastorno respiratorio del sueño e incluye estadificación del sueño, puntuación de las anomalías respiratorias (p. ej., apneas, hipopneas, limitación del flujo, respiraciones periódicas y episodios de desaturación) y los movimientos de las extremidades. Los marcadores típicos de la intensidad del trastorno del sueño son los índices de fragmentación del sueño, el índice de apnea-hipopnea, el índice de alteración respiratorio (una frecuencia o índice de despertare) y el índice de desaturación de oxígeno.

35 **[0004]** Una de las muchas limitaciones de los sistemas de diagnóstico del sueño convencionales es la dependencia de una puntuación manual tediosa de «acontecimientos» en base a criterios arbitrarios desde un punto de vista fisiológico. Solo puede encontrarse una correlación moderada entre estos acontecimientos y los resultados cognitivos y cardiovasculares. Por tanto, los sistemas convencionales conllevan una cantidad significativa de variación inexplicable en el efecto y no consigue describir adecuadamente el impacto fisiológico de los trastornos del sueño. Por tanto, una medida cuantitativa que evalúa el impacto de los trastornos del sueño sobre la fisiología del sueño podría ser útil para aclarar parte de la varianza inexplicable. Un biomarcador continuo del estado fisiológico puede ser especialmente útil para el seguimiento de los efectos del tratamiento. Un biomarcador continuo puede también ser útil para discriminar a aquellos pacientes en los que la enfermedad de trastorno del sueño aparentemente insignificante es fisiológicamente perjudicial. Entre estos contextos fisiológicamente perjudiciales se incluyen la roncopatía primaria que, en adultos, se asocia con una somnolencia excesiva y en niños se asocia con comportamientos distraídos y/o hiperactivos.

50 **[0005]** Actualmente no existen diagnósticos del sueño rápidos y de rendimiento preciso, a pesar del desarrollo de formas limitadas de análisis del sueño que incluyen diversas combinaciones de flujo de aire, esfuerzo respiratorio, electrocardiograma (ECG) y oximetría. Esto es especialmente problemático en afecciones como insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica, donde formas severas y complejas de apnea del sueño puede afectar de forma adversa tanto a la mortalidad como a la morbilidad. Puesto que los estudios del sueño convencionales son demasiado caros, la información sobre los efectos en el sueño normalmente se limita a las evaluaciones previas a la aprobación de fármacos utilizados en la práctica neurológica y psiquiátrica.

55 **[0006]** Una dimensión complementaria de la evaluación del trastorno respiratorio del sueño es la diferenciación entre la enfermedad obstructiva y la no obstructiva. Mientras que las formas extremas de enfermedades no obstructivas se identifican fácilmente en los estudios del sueño convencionales (p. ej., síndrome de apnea central del sueño y respiración de Cheyne-Stokes), en la práctica clínica pueden verse todos los grados de mezcla de anomalías fisiológicas. Además, la fisiología puede cambiar durante la misma noche en función de la posición del cuerpo, el momento de los efectos nocturnos y los efectos sobre la etapa del sueño. Un procedimiento para realizar el seguimiento de los cambios fisiológicos desde la fisiopatología obstructiva a la central que se producen de forma espontánea o inducidos por el tratamiento tiene utilidad práctica, ya que los tratamientos para estas dos afecciones son diferentes.

65 **[0007]** La enfermedad obstructiva responde bien a la presión positiva de las vías respiratorias, mientras que la enfermedad no obstructiva responde escasamente a esta terapia y puede, de hecho, verse potenciada por la

presión del aire. Los individuos con determinados estados patológicos presentan un alto riesgo de trastornos fisiológicos mixtos, incluidos, pero sin limitaciones, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal crónica y los síndromes de apnea del sueño posictus. Un procedimiento sencillo para evaluar la fisiopatología de la enfermedad a nivel diagnóstico puede permitir modificaciones de la técnica de tratamiento clínico, de modo que las 5 terapias que mejoran la disfunción central puedan iniciarse lo más pronto posible en el proceso.

**[0008]** Puesto que la enfermedad obstructiva responde a terapias mecánicas (que apoyan las vías respiratorias) y la enfermedad no obstructiva responde a técnicas específicas de control (como, entre otras, inhalación de oxígeno o dióxido de carbono), la identificación de estos dos tipos de anomalías fisiológicas también 10 pueden permitir el pronóstico de los resultados del tratamiento (predicción de la eficacia o fracaso del tratamiento).

**[0009]** Por tanto, existe la necesidad de desarrollar una tecnología que pueda proporcionar una medida sencilla, económica y repetible de la presencia e impacto de diversos estímulos nocivos para el sueño (como ruido, dolor, fármacos, trastornos del estado de ánimo, trastornos respiratorios) sobre la fisiología y estabilidad del estado 15 del sueño.

**[00010]** Los antecedentes de la técnica se proporcionan en el documento US 2003/055348 A1, en el que se describe un procedimiento de determinación de una medida de diagnóstico de la apnea del sueño que incluye las etapas de obtener una señal de un electrocardiograma, calcular un conjunto de intervalos RR y la señal respiratoria 20 derivada del electrocardiograma a partir de dicho electrocardiograma y, por tanto, calcular un conjunto de mediciones espectrales y de dominio del tiempo durante periodos de tiempo, incluyendo densidad espectral de potencia, media y desviación estándar. Estas mediciones se procesan mediante un modelo clasificador que se ha entrenado sobre una base de datos preexistente de señales de electrocardiograma para proporcionar una probabilidad de un periodo de tiempo específico que contiene episodios apneicos o de otro modo. Estas 25 probabilidades se pueden combinar para formar una medición de diagnóstico global. También se describen un sistema y un aparato para proporcionar una medición de diagnóstico de apnea del sueño.

**[00011]** El documento WO2004/026133A2 también describe un procedimiento similar, aparato y sistema para caracterizar el sueño. 30

#### RESUMEN DE LA INVENCION

**[00012]** La presente invención proporciona un aparato para evaluar la fisiología del sueño de un sujeto, tal como se define en la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas. También se proporciona un producto de programa informático, tal como se define en la reivindicación 5. 35

**[00013]** En la presente invención se proporciona un sistema y programa informático para realizar un análisis cuantitativo del acoplamiento cardiopulmonar entre dos señales fisiológicas para detectar y evaluar la fisiología y la patología del sueño. Según las realizaciones de la presente invención, se combina una serie de 40 intervalos R-R con una señal respiratoria correspondiente para determinar la potencia cruzada coherente de estas dos señales. La potencia cruzada coherente proporciona una medida del acoplamiento cardiopulmonar.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

45 **[00014]** Los dibujos adjuntos, que se incorporan a este documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran la presente invención y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la invención y permitir a un experto en las materias pertinentes hacer y utilizar la invención. En los dibujos, en general, los números de referencia indican elementos idénticos o funcional o estructuralmente similares. Adicionalmente, en general, los dígitos más a la izquierda de un número de referencia indican el dibujo en el que aparece por primera 50 vez el número de referencia.

En la figura 1 se muestra un flujo operativo para detectar el acoplamiento cardiopulmonar según una realización de la presente invención.

55 En la figura 2 se muestra un flujo operativo para utilizar la respiración derivada de ECG para cuantificar el acoplamiento cardiopulmonar según una realización de la presente invención.

En la figura 3 se muestra un flujo operativo para eliminar los datos atípicos de una serie de intervalos de datos según una realización de la presente invención.

60

En la figura 4 se muestra un flujo operativo para calcular la potencia espectral cruzada y la coherencia según una realización de la presente invención.

En la figura 5 se muestra un ejemplo de sistema informático útil para implementar partes de la presente invención.

65

En la figura 6 se muestra un análisis de acoplamiento cardiopulmonar de una mujer sana de 22 años según una

realización de la presente invención.

En la figura 7 se muestra un análisis de acoplamiento cardiopulmonar de una mujer sana de 56 años según una realización de la presente invención.

5

En la figura 8 se muestra un espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar para el diagnóstico de la apnea central según una realización de la presente invención.

En la figura 9 se muestra un espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar para el diagnóstico de la apnea obstructiva según una realización de la presente invención.

10

En la figura 10 se muestra la detección de sueño estable e inestable usando el acoplamiento cardiopulmonar en un varón de 56 años con trastorno respiratorio obstructivo del sueño según una realización de la presente invención.

En la figura 11 se muestra una representación espectrográfica del trastorno respiratorio del sueño tratado mediante presión positiva de las vías respiratorias según una realización de la presente invención.

15

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[00015]** Según las realizaciones de la presente invención se proporciona un procedimiento, sistema y programa informático para realizar un análisis cuantitativo del acoplamiento cardiopulmonar entre dos señales fisiológicas para detectar y evaluar la fisiología y la patología del sueño.

**[00016]** En esta memoria descriptiva se describen dos o más realizaciones que incorporan las funcionalidades de esta invención. Las realizaciones descritas, y las referencias en la memoria descriptiva a «una realización», «realización», «un ejemplo de realización», etc. indican que las realizaciones descritas puede incluir una funcionalidad, estructura o característica en especial, aunque cada realización pueden no incluir necesariamente la funcionalidad, estructura o característica en especial. Además, estas expresiones no hacen referencia necesariamente a la misma realización. Asimismo, cuando una funcionalidad, estructura o característica en especial se describe en conexión con una realización, se considera que está dentro del conocimiento de un experto en la materia que dicha funcionalidad, estructura o característica se efectúa en conexión con otras realizaciones esté o no explícitamente descrito.

25

30

**[00017]** El sueño es un estado complejo caracterizado por etapas cíclicas (es decir, sueño con movimiento rápido de los ojos [REM, por sus siglas en inglés] y sueño no REM) y una secuencia de etapas profundas progresivas y regresivas (es decir, etapas I a IV en el sueño no REM). Existe también una dimensión de estabilidad reconocida, aunque generalmente no aplicada en la práctica clínica, en función del concepto de patrón alternante cíclico (CAP, por sus siglas en inglés) en el sueño no REM. El sueño no REM de tipo CAP es inestable, mientras que en el sueño no REM sin CAP supone un estado de reposo, sin despertares con una influencia estabilizadora.

40

**[00018]** La distribución de etapas y estados del sueño puede verse alterada por numerosos factores extrínsecos que interrumpen el sueño (p. ej., ruido, calor, frío, vibración, barotraumatismos, movimiento, estrés por embarazo, etc.) y factores intrínsecos (p. ej., trastornos respiratorios, dolor, convulsiones, piernas inquietas, movimientos periódicos de las extremidades y movimientos relacionados, etc.). Lo que es más importante, estos factores inducen todos ellos CAP, un estado que se caracteriza por un comportamiento periódico en muchas medidas (como la actividad eléctrica del cerebro, la frecuencia cardíaca, la respiración y la presión arterial). En el estado sin CAP existe estabilidad fisiológica.

45

**[00019]** El trastorno respiratorio del sueño (TRS) se asocia con la aparición de un comportamiento periódico de frecuencia relativamente baja (es decir, 0,01 a 0,1 Hertz [Hz]) en varios sistemas fisiológicos como respiración, frecuencia cardíaca y actividad electroencefalográfica (EEG). Estas oscilaciones patológicas representan periodos de comportamiento del sueño fisiológicamente inestable y acoplamiento de frecuencia baja de variabilidad del ECG dirigido por la respiración. En este estado, el patrón de EEG muestra normalmente características de CAP.

55

**[00020]** Por el contrario, los periodos de respiración estable se asocian con el patrón ECG sin CAP y acoplamiento de alta frecuencia (es decir, 0,1 a 0,4 Hz) entre la variabilidad de la respiración y del ritmo cardíaco latido a latido (p. ej., arritmia sinusal respiratoria). En pacientes con TRS, tienden a producirse transiciones espontáneas y relativamente bruscas entre estos dos estados.

60

**[00021]** Como se describe a continuación con más detalle, la presente invención proporciona técnicas y/o metodologías para cuantificar el acoplamiento cardiopulmonar, el cual muestra una fuerte correlación con los estados CAP y sin CAP. Por consiguiente, la presente invención proporciona un biomarcador de la fisiología y patología del sueño, como el porcentaje de sueño consumido en los periodos de comportamiento de sueño inestable.

65

**[00022]** En referencia a la figura 1, el diagrama de flujo 100 representa el flujo operativo general de una realización de la presente invención. Más específicamente, en el diagrama de flujo 100 se muestra un ejemplo de un flujo de control para detectar la conjugación cardiopulmonar de un sujeto (tal como un paciente, un sujeto de ensayo/laboratorio y similar).

5

**[00023]** El flujo de control del diagrama de flujo 100 empieza en el paso 101 y pasa inmediatamente al paso 103. En el paso 103 se accede a un conjunto de datos de intervalos de respiración (denominados en este documento «serie de respiración») a partir de una señal fisiológica. La señal fisiológica puede ser un electrocardiograma (ECG o ECG) a partir del cual se obtiene una señal respiratoria indirecta, como se describe con mayor detalle a continuación. Sin embargo, la señal fisiológica puede ser cualquier tipo de señal que represente dinámicas de respiración del sujeto. Por tanto, la serie de datos de respiración pueden derivar, por ejemplo, de un termistor nasal, de oscilación forzada, técnicas de reflectancia acústica, sistema transductor de presión a través de cánula nasal, banda de impedancia/ inductancia/piezoeléctricas de esfuerzo torácico y/o abdominal, o similares.

10

**[00024]** En el paso 106 se accede a un conjunto de datos de intervalo de frecuencias cardíacas (denominado en este documento «serie de intervalos R-R») a partir de una señal fisiológica. En una realización, la señal fisiológica de frecuencia cardíaca es la misma señal fisiológica que proporciona la señal de intervalo de respiración descrita anteriormente en el paso 103. En otra realización, la señal fisiológica de frecuencia cardíaca es distinta a la señal fisiológica que proporciona la señal de respiración. Además, la señal fisiológica de frecuencia cardíaca puede ser el mismo tipo de señal (p. ej., ser ambas ECG) o un tipo de señal diferente (p. ej., ECG para la serie de intervalo de frecuencia cardíaca y flujo de termistor nasal con transductor de presión a través de cánula nasal) como la señal fisiológica que proporciona la señal de respiración.

15

20

**[00025]** Por consiguiente, la señal fisiológica de frecuencia cardíaca es cualquier tipo de señal que permita la derivatización de una serie de datos de intervalos de frecuencia cardíaca (es decir, intervalos R-R o intervalos equivalentes a R-R). Por tanto, la señal fisiológica de frecuencia cardíaca puede ser cualquier tipo de señal que represente dinámicas de respiración en el sujeto. Esta señal puede derivar, por ejemplo, del ECG, presión arterial, flujo Doppler pulsado (p. ej., percibidos a través de registro ecográfico), señal de ECG procedente de otra señal eléctrica (p. ej., EEG) o similares.

25

30

**[00026]** Independientemente de sus fuentes, la serie de intervalo de frecuencia cardíaca y la serie de respiración deben alinearse temporalmente para determinar el acoplamiento cardiopulmonar. En una realización, los latidos del seno normales (N) se seleccionan a partir de la serie de intervalos de frecuencia cardíaca para producir una serie de datos de frecuencia cardíaca normal a normal (NN) (denominada en este documento «serie de intervalos NN»). La serie de respiración podría, por tanto, alinearse temporalmente con la serie de intervalos NN.

35

**[00027]** En el paso 109, la potencia espectral cruzada y la coherencia se calculan usando tanto la serie de intervalo de frecuencia cardíaca (o serie de intervalos NN) como la serie de respiración. En el paso 112 se toma el producto de los cálculos de la coherencia y la potencia espectral cruzada para deducir un conjunto de cálculos de coherencia de potencia cruzada. En el paso 115 los cálculos de coherencia de potencia cruzada se usan para determinar el acoplamiento cardiopulmonar. Como se describe con mayor detalle a continuación, el acoplamiento cardiopulmonar puede compararse con uno o más umbrales de detección para las evaluaciones diagnósticas, como la selección de TRS o similares. Posteriormente, el flujo de control termina como se indica en el paso 195. De este modo, la presente invención proporciona un análisis cuantitativo automatizado del acoplamiento cardiopulmonar que puede usarse, por ejemplo, para el cribado del TRS, evaluación de los impactos fisiológicos del TRS y/o seguimiento de los efectos terapéuticos de diferentes estrategias para tratar el TRS o similares.

40

45

**[00028]** En referencia a la figura 2, el diagrama de flujo 200 representa el flujo operativo general de otra realización de la presente invención. Más específicamente, el diagrama de flujo 200 muestra un ejemplo de flujo de control para cuantificar el acoplamiento cardiopulmonar usando la respiración derivada del ECG (RDE) para integrar la variabilidad R-R y las fluctuaciones en el eje eléctrico cardíaco asociado con la respiración.

50

**[00029]** El flujo de control del diagrama de flujo 200 se inicia en el paso 201 y pasa inmediatamente al paso 203. En el paso 203 se accede a una señal de ECG o a un conjunto de datos de ECG. En una realización, los datos de ECG de superficie se recuperan de un soporte de almacenamiento. En otra realización, los datos de ECG de superficie se obtienen directamente a partir de un dispositivo de monitorización del ECG. Por ejemplo, los datos de ECG pueden obtenerse, en tiempo real o de otra forma, a partir de un monitor Holter o del registro procedente de un monitor de ECG como aquellos disponibles en GE Marquette Medical Systems (Milwaukee, MI) u otras fuentes.

55

**[00030]** Se obtiene un ECG sencillo o de dos derivaciones directamente a partir de un dispositivo de monitorización del ECG. Si se usa una derivación, el sensor o el electrodo cutáneo debería colocarse en o próximo a la posición V2 del tórax. Si se usan dos derivaciones, es preferible colocar los electrodos en posición relativamente ortogonal entre sí. Sin embargo, pueden usarse otras posiciones en el tórax para obtener los datos del ECG de una o dos derivaciones.

60

**[00031]** En el paso 206 se analizan los datos del ECG para detectar y clasificar los latidos cardíacos (es

65

decir, intervalos R-R) a partir de los datos del ECG, como normales (N) o ectópicos. Se usa una detección automática de latidos y una rutina o función de anotación para procesar los datos del ECG digitalizados de un registro Holter. La rutina detecta y clasifica (es decir, marca) los latidos cardíacos a partir de los datos digitalizados. La salida es una serie temporal de latidos cardíacos anotados (es decir, «serie de intervalos R-R»). A continuación, esta serie se procesa para retener solo los latidos del seno normal a normal (es decir, «series de intervalos NN»).

**[00032]** En el paso 209 se analizan los datos del ECG para extraer una serie temporal de variaciones de amplitud de QRS (es decir, «series RDE») que se asocian con la serie de intervalos NN. Las variaciones de la amplitud en el complejo QRS (de los latidos normales) se deben a cambios en el eje eléctrico cardíaco relativos a los electrodos durante la respiración. A partir de estas variaciones de la amplitud se obtiene una señal respiratoria indirecta (es decir, RDE). La misma función o rutina utilizada para extraer la serie de intervalos NN también se usa para medir la amplitud QRS para los latidos cardíacos y produce una señal RDE continua.

**[00033]** En el paso 212 se analizan la serie de intervalos NN y la serie RDE asociada para detectar y/o eliminar cualquier valor atípico debido a detecciones falsas u omitidas. Por ejemplo, durante el paso 206, la función de detección automática de latido puede generar una detección falsa o no detectar un punto de dato normal para la serie de intervalos NN (y, por tanto, la serie RDE asociada). Se usa un filtro de ventana deslizante promedio para eliminar los valores atípicos, como se describe a continuación en más detalles en referencia a la figura 3.

**[00034]** En el paso 215, la serie de intervalos NN filtrada y la serie RDE filtrada se someten de nuevo a muestreo. La frecuencia para la repetición del muestreo depende de la clase de sujeto y se selecciona para optimizar la serie de datos para los cálculos del espectro descritos en los siguientes pasos. Por ejemplo, en humanos, ambas series se someten de nuevo a muestreo a dos Hz. Para prematuros o neonatos (que tienen aproximadamente menos de un año de edad), se usa una frecuencia para la repetición del muestreo de cuatro Hz debido a que los lactantes neonatos normalmente tienen una frecuencia cardíaca que es aproximadamente el doble de la frecuencia de un adulto. Para sujetos no humanos (como ratones de laboratorio), se usa una frecuencia de repetición del muestreo de veinte Hz.

**[00035]** En el paso 218, la potencia espectral cruzada y la coherencia se calculan para ventanas solapantes de datos seleccionados a partir tanto de la serie de intervalos NN de repetición del muestreo como de la serie RDE de repetición del muestreo. Se usa una transformada de Fourier rápida (FFT, por sus siglas en inglés) para calcular la potencia espectral cruzada y la coherencia para las dos señales. Como se describe con mayor detalle a continuación en referencia a la figura 4, se usan diversas ventanas solapantes para realizar los cálculos de FFT.

**[00036]** En el paso 221 se calcula una serie de datos de «potencia cruzada coherente» a partir del producto de los cálculos de coherencia y potencia espectral cruzada del paso 218. Para cada ventana se usa el producto de la coherencia y la potencia espectral cruzada para calcular la potencia cruzada coherente para cada ventana de datos.

**[00037]** Si el cálculo de la potencia cruzada coherente está dentro del intervalo de 0 a 0,01 Hz, se considera que está dentro de la banda de muy baja frecuencia (VLF, por sus siglas en inglés). Si la potencia cruzada coherente está dentro del intervalo de 0,01 a 0,1 Hz, se considera que está dentro de la banda de baja frecuencia (LF, por sus siglas en inglés). Si la potencia cruzada coherente está dentro del intervalo de 0,1 a 0,4 Hz, se considera que está dentro de la banda de alta frecuencia (HF, por sus siglas en inglés). Cuando se realizan las determinaciones de VLF, LF y HF, en cada banda se usa uno o más colectores de frecuencia para realizar los cálculos. Se usan los dos colectores que tengan la mayor potencia.

**[00038]** En el paso 224 se determina el «acoplamiento cardiopulmonar» a partir de la potencia cruzada coherente. El acoplamiento cardiopulmonar puede compararse con un umbral de detección para diversas aplicaciones diagnósticas. Por ejemplo, el acoplamiento cardiopulmonar puede compararse con un umbral de detección predefinido para detectar o evaluar la calidad del sueño, como actividad CAP, actividad sin CAP, despertar y/o actividad REM o similares.

**[00039]** Para la actividad CAP, se usa la potencia cruzada coherente para calcular una relación entre la potencia cruzada coherente en la banda LF y en la banda HF. Un exceso de potencia cruzada coherente en la banda de frecuencia baja se asocia con comportamientos periódicos en el EEG (es decir, CAP) y patrones respiratorios periódicos. Los umbrales de detección pueden ser de 0,2 para la potencia LF mínima y 2,0 para la relación LF/HF mínima.

**[00040]** Para la actividad sin CAP, se usa la potencia cruzada coherente para calcular una relación entre la potencia cruzada coherente en la banda LF y en la banda HF. Un exceso de potencia cruzada coherente en la banda de frecuencia alta se asocia con arritmia sin CAP sinusal respiratoria fisiológica, patrones respiratorios no periódicos estables y EEG sin CAP. Los umbrales de detección pueden ser de 0,02 para la potencia HF mínima y 1,5 para la relación LF/HF máxima.

- 5 **[00041]** Para la vigilia y/o la actividad REM, la relación de potencia cruzada coherente en la banda VLF con respecto a la potencia combinada en LF y HF permite la detección de los ciclos de vigilia y/o REM. Un exceso de potencia cruzada coherente en la banda de VLF tiende a asociarse con vigilia y/o REM. Los umbrales de detección pueden ser de 0,05 para la potencia VLF mínima y 0,2 para la relación máxima entre VLF y (LF+HF). En aquellos sujetos con trastorno respiratorio del sueño significativo, el sueño REM normalmente tiene características de potencia cruzada coherente muy similares y, a menudo, no puede diferenciarse de la fisiología CAP.
- 10 **[00042]** Tras completar la cuantificación y los análisis del acoplamiento cardiopulmonar, el flujo de control termina como se indica en el paso 295.
- 15 **[00043]** Como se describe anteriormente en referencia al paso 212, se analizan la serie de intervalos NN y su serie RDE asociada para detectar y/o eliminar cualquier valor atípico debido a detecciones falsas u omitidas. En referencia a la figura 3, el diagrama de flujo 300 representa el flujo operativo general de una realización de la presente invención para eliminar los valores atípicos de una serie de datos. Más específicamente, en el diagrama de flujo 300 se muestra un ejemplo de un flujo de control para usar una ventana deslizante promedio para filtrar los valores atípicos.
- 20 **[00044]** El flujo de control del diagrama de flujo 300 empieza en el paso 301 y pasa inmediatamente al paso 303. En el paso 303 se excluyen *a priori* todos los puntos de datos en la serie de intervalos NN que se determina son fisiológicamente imposibles o inviábiles. El umbral de exclusión *a priori* difiere según la clase de sujeto. El umbral de exclusión *a priori* puede ser un intervalo NN de menos de 0,4 segundos o un intervalo NN mayor de 2,0 segundos.
- 25 **[00045]** En el paso 306 se establece el tamaño de ventana para iniciar el promediado. El tamaño de la ventana puede establecerse para cuarenta y un puntos de datos. A continuación, se selecciona una primera ventana (es decir, un primer conjunto de cuarenta y un puntos de datos) de la serie NN.
- 30 **[00046]** En el paso 309 se selecciona un punto de referencia dentro de la ventana. Por ejemplo, puede seleccionarse el punto de dato central (o vigesimoprimer) como punto de referencia.
- 35 **[00047]** En el paso 312 se promedian los veinte puntos que preceden al punto de referencia y los veinte puntos siguientes. En el paso 315 se determina si el punto de referencia iguala o excede un umbral predefinido en función del valor medio calculado en el paso 312. El umbral de exclusión del punto de referencia puede establecerse en el veinte por ciento.
- 40 **[00048]** En el paso 318, el punto de referencia se excluye de la serie de datos si este satisface el umbral de exclusión del punto de referencia. Por ejemplo, si el umbral de exclusión del punto de referencia se establece en el veinte por ciento y el punto de referencia se desvía el veinte por ciento o más del valor medio, se excluye el punto de referencia.
- 45 **[00049]** En el paso 321, el punto de referencia permanece en la serie de datos si no satisface el umbral de exclusión del punto de referencia. Por ejemplo, si el umbral de exclusión del punto de referencia se establece en el veinte por ciento y el punto de referencia se desvía menos del veinte por ciento del valor medio, el punto de referencia permanece en el conjunto de datos.
- 50 **[00050]** En el paso 324 se comprueba la serie de datos para determinar si hay datos adicionales disponibles para su procesamiento. Si se dispone de datos adicionales, en el paso 327, la ventana se amplía un punto de datos y el flujo de control vuelve al paso 309 para repetir la búsqueda de valores atípicos. De lo contrario, el flujo de control finaliza como se indica en el paso 395.
- 55 **[00051]** Los parámetros anteriores (es decir, umbral de exclusión *a priori*, tamaño de ventana, umbral de exclusión del punto de referencia) se proporcionan a modo de ejemplo y pueden ajustarse para optimizar la cuantificación del acoplamiento cardiopulmonar como desee el operador.
- 60 **[00052]** Como se describe anteriormente en referencia al paso 218, la potencia espectral cruzada y la coherencia se calculan para ventanas solapantes de datos seleccionados a partir tanto de la serie de intervalos NN como de su serie RDE asociada. La potencia espectral cruzada y la coherencia de estas dos señales se pueden calcular sobre una ventana de 1.024 puntos (p. ej. aproximadamente 8,5 minutos) usando una FFT aplicada a tres subventanas de 512 puntos solapantes dentro de la ventana de coherencia de 1.024 puntos. En referencia a la figura 4, el diagrama de flujo 400 representa el flujo operativo general de una realización de la presente invención para calcular la potencia espectral cruzada y la coherencia. Más específicamente, el diagrama de flujo 400 muestra un ejemplo de un flujo de control para el uso de la FFT para calcular la potencia espectral cruzada y la coherencia de dos series de datos.
- 65 **[00053]** El flujo de control del diagrama de flujo 400 se inicia en el paso 401 y pasa inmediatamente al paso 403. En el paso 403 se selecciona una ventana de datos.

- 5 **[00054]** En el paso 406 se realizan FFT dentro de la ventana seleccionada. Pueden realizarse tres FFT dentro de la ventana seleccionada. Se realiza una primera FFT al inicio, una segunda transformada en la mitad y una última transformada al final de la ventana seleccionada. Para cada FFT, el tamaño del colector de frecuencia es de 512 puntos de datos. Los incrementos intraventana son de 256 puntos para la primera, segunda y tercera FFT. Por tanto, las subventanas se solapan en un cincuenta por ciento.
- 10 **[00055]** En el paso 409, los resultados individuales de los cálculos de FFT se combinan y promedian para determinar un valor de potencia espectral cruzada y de coherencia. En otras palabras, para cada ventana de 1.024 puntos, se combinan y promedian los tres cálculos de FFT para determinar la potencia espectral cruzada y la coherencia para una ventana de datos.
- 15 **[00056]** En el paso 412 se determina si hay datos adicionales disponibles para cálculos de FFT posteriores. Si se dispone de datos adicionales, en el paso 415, se selecciona la nueva ventana de datos y el flujo de control vuelve al paso 406 para aplicar las FFT a tres subventanas solapantes de 512 puntos dentro de la ventana de coherencia de 1.024 puntos seleccionada. En otras palabras, la ventana de 1.024 puntos previa (seleccionada en el paso 403) avanza 256 puntos (p. ej., aproximadamente 2,1 minutos) y se realizan tres cálculos de FFT.
- 20 **[00057]** Tras realizar los cálculos de las series de datos NN y RDE completas, el flujo de control finaliza como se indica en el paso 495.
- 25 **[00058]** Como se describió anteriormente, el acoplamiento cardiopulmonar también puede usarse para detectar o evaluar los TRS y su impacto sobre el sueño (p. ej., la proporción de tiempo de sueño empleado en CAP). Para los TRS, se usa la potencia cruzada coherente para calcular una relación entre la potencia cruzada coherente en la banda LF y en la banda HF. Un exceso de potencia cruzada coherente en la banda de FL se asocia con CAP, respiración periódica y CAP de EEG. Los umbrales de detección pueden ser de 0,2 para la potencia LF mínima y 50 para la relación LF/HF mínima.
- 30 **[00059]** En la figura 6 se muestra un análisis de acoplamiento cardiopulmonar de una mujer adulta sana de 22 años según una realización de la presente invención. Específicamente, en la figura 6 se incluyen cinco paneles 602 a 610 en los que se analizan las etapas del sueño, la potencia delta, las etapas CAP, la relación entre la potencia cruzada coherente de frecuencia baja y la de frecuencia alta y el espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar, respectivamente para el sujeto de 22 años de edad. Las abscisas de los paneles 602 a 610 representan el tiempo indicado en horas. A lo largo de los ejes de ordenadas de los paneles 602, 606 y 608, la indicación «W» representa el tiempo transcurrido en una etapa de vigilia, «R» representa el tiempo transcurrido en sueño REM, «C» representa el tiempo transcurrido en una etapa con CAP y «NC» representa el tiempo transcurrido en una etapa sin CAP. La posición corporal del sujeto era en decúbito supino durante el estudio mostrado en la figura 6.
- 35 **[00060]** En el panel 610 se muestra un espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar durante siete horas de sueño, donde la magnitud de la potencia cruzada coherente para cada frecuencia está indicada por la altura del pico. El espectrograma del sueño muestra cambios espontáneos entre los estados acoplados de alta y baja frecuencia representados por las dos bandas diferentes de picos espectrográficos.
- 40 **[00061]** Usando umbrales apropiados (como se describe anteriormente) para las relaciones de potencia, pueden identificarse estados de sueño sin CAP, con CAP y vigilia/REM demostrados a partir del espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar (panel 610). En el panel 602 se muestran las etapas del sueño convencionales puntuadas en periodos de 30 segundos. Las etapas del sueño se puntúan en periodos de 30 segundos y la potencia cruzada coherente derivada del ECG se calcula cada 2,1 minutos. Se usa una interpolación lineal de 30 segundos para calcular la potencia espectral correspondiente a cada periodo puntuado.
- 45 **[00062]** La puntuación CAP (para distinguir entre estados sin CAP, con CAP y vigilia/REM) puede explicarse en referencia a los paneles 604 a 608. La puntuación CAP, por ejemplo en el panel 606, se determina independientemente de la puntuación del polisomnograma (p. ej., panel 602). La duración del periodo estándar para la puntuación CAP normalmente es de 60 segundos. Para mejorar la detección de un estado, la puntuación se modifica para permitir designaciones de 30 segundos viendo la pantalla del polisomnograma en periodos de 30 segundos y la designación de cada periodo como con CAP o sin CAP. Si existe una ambigüedad o dificultad con una designación, la duración del periodo puede cambiarse a sesenta segundos para hacer una determinación del estado.
- 50 **[00063]** Una secuencia CAP incluye al menos dos ciclos consecutivos y cada ciclo CAP comprende dos componentes: fase A y fase B. La fase A incluye EEG transitorios y la fase B se define como el intervalo de actividad delta/theta que separa dos fases A sucesivas. La duración de cada fase oscila de dos a sesenta segundos. Funcionalmente, CAP es un estado de inestabilidad del sueño que alterna entre un nivel de vigilia más alto (fase A) y un nivel más bajo (fase B). Los sujetos con trastorno respiratorio del sueño presentan un aumento en la proporción
- 55 **[00063]** Una secuencia CAP incluye al menos dos ciclos consecutivos y cada ciclo CAP comprende dos componentes: fase A y fase B. La fase A incluye EEG transitorios y la fase B se define como el intervalo de actividad delta/theta que separa dos fases A sucesivas. La duración de cada fase oscila de dos a sesenta segundos. Funcionalmente, CAP es un estado de inestabilidad del sueño que alterna entre un nivel de vigilia más alto (fase A) y un nivel más bajo (fase B). Los sujetos con trastorno respiratorio del sueño presentan un aumento en la proporción
- 60 **[00063]** Una secuencia CAP incluye al menos dos ciclos consecutivos y cada ciclo CAP comprende dos componentes: fase A y fase B. La fase A incluye EEG transitorios y la fase B se define como el intervalo de actividad delta/theta que separa dos fases A sucesivas. La duración de cada fase oscila de dos a sesenta segundos. Funcionalmente, CAP es un estado de inestabilidad del sueño que alterna entre un nivel de vigilia más alto (fase A) y un nivel más bajo (fase B). Los sujetos con trastorno respiratorio del sueño presentan un aumento en la proporción



de tiempo de sueño consumido en acoplamiento de baja frecuencia y CAP (p. ej., más del 80%, a expensas del sueño sin CAP), con apneas, hipopneas y limitación de flujo que normalmente se produce durante las fases B.

**[00064]** Entre las características de la fase A se incluyen el ritmo alfa intermitente y secuencias de ondas agudas vértice en la etapa I del sueño. La fase A también se caracteriza por secuencias que tienen dos o más complejos K, con o son ritmos alfa y beta. La fase A incluye descargas delta que muestran una diferencia de amplitud de al menos un tercio en comparación con la actividad de fondo. En la Fase A también se incluyen fases de activación transitoria de microvigilias en las etapas I y II o al final de las etapas III y IV, caracterizadas por un aumento en la frecuencia del EEG con disminución de la amplitud, desaparición de los husos del sueño y de la actividad delta cuando se producen en el sueño de ondas lentas, potenciamiento transitorio del tono muscular o aparición de actividad electromiográfica, movimientos óseos, cambios posturales y aceleración de la frecuencia cardíaca.

**[00065]** Exista una separación adicional de fases A en función de la proporción de morfologías más rápidas y más lentas. Por ejemplo, la fase A1 CAP está dominada por patrones de EEG sincronizados, incluyendo ritmo alfa en el estadio I, secuencias de complejos K en la etapa II y descargas delta en las etapas III y IV. La fase A2 CAP muestra signos tanto de sincronización como de desincronización, aunque la cantidad de desincronización EEG no excede de los dos tercios de la duración total de la fase A. Entre las características de la fase A2 CAP se incluyen los complejos K con actividades alfa y beta, K-alfa y microvigilias con sincronización de ondas lentas. En la fase A3 CAP se muestra predominantemente la desincronización del EEG (p. ej., mayor de los dos tercios de duración de la fase A) y vigilias y microvigilias acopladas con una potente activación del tono muscular y de los parámetros cardiorrespiratorios.

**[00066]** La fase A1 CAP es rara, normalmente fisiológica, y se observa especialmente durante las transiciones dentro y fuera del sueño delta y, brevemente, antes de un periodo de sueño REM. Las fases A2 CAP y A3 CAP son, a menudo, patológicas y se asocian con estados de alteración del sueño.

**[00067]** Con respecto de nuevo a la figura 6, en el panel 604 se muestra la potencia delta segundo a segundo a partir del montaje de EEG C4-A1 ( $\mu V^2$ ). En el panel 606 se muestra la puntuación del CAP manual basada en el EEG de los estados del sueño sin CAP, con CAP, vigilia y REM. La puntuación CAP del panel 606 se representan junto con las etapas clásicas del sueño del panel 602 para permitir la comparación visual directa. La detección de CAP (panel 608) puede implementarse mediante una primera detección de ausencia de CAP usando umbrales de potencia que proporcionan la máxima sensibilidad y especificidad para la detección periodo a periodo sin CAP. Específicamente, se requiere una determinada potencia de alta frecuencia mínima y una relación entre frecuencia baja y alta por debajo de un valor establecido. Si un periodo no se detecta como sin CAP, se aplican los criterios de detección de CAP usando umbrales que proporcionan sensibilidades y especificidades para la detección periodo a periodo. Aquí existe un requisito para una potencia de baja frecuencia mínima determinada y una relación entre frecuencia baja y alta por encima de un valor establecido. Finalmente, si no se detecta un periodo como sin CAP o con CAP, se detecta vigilia/REM usando umbrales de sensibilidad y especificidad máxima determinada para su detección periodo a periodo. Para esta detección, existe un requisito para una potencia de muy baja frecuencia mínima y una relación mínima entre potencia de frecuencia muy baja y de frecuencia baja y alta combinadas. Como promedio, puede que un pequeño porcentaje de periodos (aproximadamente el 4%) no sean detectables como sin CAP, con CAP o vigilia/REM y pueden clasificarse como «otros».

**[00068]** En el panel 608 se muestra la relación entre la potencia cruzada coherente de frecuencia baja (0,01-0,1 Hz) y la alta (0,1-0,4 Hz) utilizada para detectar el estado del sueño. Para cada uno de los tres estados del sueño sin CAP, con CAP y vigilia/REM combinado, se calculan las curvas receptor-operador independientes para un intervalo de umbrales de relación de potencias, y los umbrales que proporcionan las sensibilidades y especificidades máximas combinadas para este estado se seleccionan como óptimos para la detección de dicho estado. Durante la segunda mitad del periodo del sueño, se produce la aparición continua de ciclos de aumento de la potencia delta y de acoplamiento de alta frecuencia que se correlaciona con sueño sin CAP.

**[00069]** En la figura 7 se muestra un análisis de acoplamiento cardiopulmonar de una mujer sana de 56 años de edad. Los paneles 702 a 710 son comparables a los paneles 602 a 610 de la figura 6, con un espectrograma del sueño mostrado en el panel 710. La posición corporal del sujeto era en decúbito supino durante el estudio ilustrado en la figura 7.

**[00070]** En el panel 704 se muestra una reducción relacionada con la edad esperada en la potencia delta y en el sueño de ondas lentas puntuado. A pesar de este descenso en relación con un individuo más joven, el perfil de acoplamiento cardiopulmonar (como se muestra en los paneles 704 a 710) a lo largo del periodo de sueño mantiene el mismo tipo de patrón de cambio entre los estados acoplados de alta y baja frecuencia que se siguen con CAP y sin CAP, respectivamente.

**[00071]** Ambos sujetos de la figura 6 y la figura 7 muestran cambios espontáneos entre los regímenes de acoplamiento de baja frecuencia y alta frecuencia que se producen independientemente de la posición corporal, la edad, la etapa convencional del sueño y la potencia delta, como se muestra en la figura 6 y en la figura 7. Estos

estados diferenciados tienen firmas de EEG, respiratorias y de variabilidad de frecuencia cardíaca características y predecibles y se producen independientemente de la etapa convencional del sueño aunque se correlacionan con la puntuación CAP.

5 **[00072]** El acoplamiento cardiopulmonar también puede usarse para evaluar el impacto fisiológico de las calidades del sueño citadas anteriormente, TRS o similares. El acoplamiento cardiopulmonar también puede usarse para controlar los efectos terapéuticos de diferentes técnicas para tratar las calidades del sueño citadas anteriormente, TRS o similares. Por tanto, como se describe anteriormente, la presente invención combina el uso de efectos mecánicos y autónomos de, por ejemplo, los TRS sobre parámetros de ECG.

10

**[00073]** Una dimensión complementaria de la fisiología del sueño que puede ser evaluada con el acoplamiento cardiopulmonar es la diferenciación de la enfermedad predominantemente obstructiva de la predominantemente no obstructiva y diversas mezclas de la misma. Esta información se extrae a partir de la dispersión espectral y del número de picos del espectro obtenidos del acoplamiento cardiopulmonar de baja frecuencia. Esto puede explicarse en referencia a la figura 8 y a la figura 9, que ilustran ambas un espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar. En la figura 8 se muestra un espectrograma 800 para diagnosticar la apnea central. En la figura 9 se muestra un espectrograma 900 para diagnosticar la apnea obstructiva.

20 **[00074]** En el caso de una enfermedad obstructiva (como se muestra en la figura 9), la mecánica de las vías respiratorias superiores no permite cronometrar de forma precisa los acontecimientos respiratorios, lo que tiene como resultado picos espectrales múltiples, espectros de acoplamiento amplio o ambos. En el caso de una enfermedad no obstructiva (como se muestra en la figura 8), la oscilación de control respiratorio tiene como resultado una frecuencia dominante única, normalmente con una dispersión espectral estrecha. Es previsible que los tratamientos que van dirigidos principalmente a una fisiopatología en un paciente con una enfermedad mixta tengan como resultado la conversión a predominancia del otro patrón y estas dinámicas pueden ser capturadas mediante evaluaciones del acoplamiento cardiopulmonar.

30 **[00075]** En la figura 10 se proporciona un ejemplo para detectar el sueño estable e inestable usando la técnica de acoplamiento cardiopulmonar en función del ECG en un varón de 56 años con trastorno respiratorio del sueño obstructivo. La posición corporal del sujeto era en decúbito supino durante el estudio mostrado en la figura 10.

35 **[00076]** Los paneles 1002 a 1010 son comparables a los paneles 602 a 610 descritos anteriormente en referencia a la figura 6. En el panel 1002 se muestran las etapas convencionales del sueño, en el panel 1006 se muestran las etapas del CAP y en el panel 1008 se muestra la relación de acoplamiento de baja frecuencia (Lo) con respecto a la alta (Hi). En el panel 1010 se muestra el espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar.

40 **[00077]** Los periodos alternos de acoplamiento de baja frecuencia y alta frecuencia que se correlacionan con un sueño inestable (es decir, con CAP) y estable (es decir, sin CAP) puntuado manualmente se observan fácilmente en la figura 10. La terapia de presión positiva continua de las vías respiratorias (PPCVR) se aplica de «4» horas en adelante lo que produce un cambio claro en el comportamiento fisiológico, con un notable aumento de la actividad sin CAP y en el acoplamiento de alta frecuencia. La mayoría de los periodos puntuados como «vigilia» antes del inicio del tratamiento son en realidad apneas del sueño severas. El acoplamiento de alta frecuencia observado durante la vigilia aproximadamente a las «3:00:00» es debido a una pérdida de señal entre las «2:55:00» y las «3:15:00».

45

**[00078]** En la figura 11 se proporciona un ejemplo de una representación espectrográfica del trastorno respiratorio del sueño tratado mediante presión positiva en las vías respiratorias. En el cuadro 1100A se muestra la respiración periódica mantenida y la fisiología CAP predominante asociada con el acoplamiento cardiopulmonar de baja frecuencia (0,01-0,1 Hz) (flecha 1112) mientras se aplica solo presión positiva de las vías respiratorias (PPVR). En el cuadro 1100B se muestra que la adición de 100 mililitros de espacio muerto a la PPVR usando una máscara nasobucal no ventilada y entubado adicional produce una notable mejoría del control cardiorrespiratorio evidenciado por la aparición de actividad sin CAP (flecha 1114) con acoplamiento cardiopulmonar de alta frecuencia (0,01-0,4 Hz).

55 **[00079]** En los paneles 1102A-B se muestran las etapas del sueño convencionales y en los paneles 1104A-B la potencia delta del EEG promediada a los 30 segundos ( $\mu V^2$ ). En los paneles 1108A-B se muestran los estados del sueño con CAP y sin CAP obtenidos usando el procedimiento de acoplamiento cardiopulmonar derivado del ECG. El espectrograma de los paneles 1110A-B muestra la magnitud del acoplamiento cardiopulmonar en cada frecuencia a lo largo del transcurso del estudio mostrado en la figura 11. Los triángulos negros colocados por debajo del espectro indican acontecimientos individuales de respiración periódica. Estos acontecimientos se correlacionan con el acoplamiento cardiopulmonar de baja frecuencia patológico y mantenido asociado con un sueño (CAP) con fácil despertar.

65 **[00080]** Por tanto, el tratamiento eficaz de los TRS se asocia con un cambio de acoplamiento de baja frecuencia a alta frecuencia, como se observa en el ejemplo anterior a partir de un estudio diagnóstico y terapéutico (noche «partida») combinado (véase la figura 10). En referencia al cuadro 1100A de la figura 11, el acoplamiento de

baja frecuencia continua a pesar de la presión positiva de las vías respiratorias más oxigenoterapia en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. La aplicación de una técnica para añadir espacio muerto fisiológico a la terapia de presión positiva de las vías respiratorias tiene como resultado la aparición de un acoplamiento de alta frecuencia y un EEG sin CAP (véase el cuadro 1100B de la figura 11).

5

**[00081]** Por tanto, el acoplamiento cardiopulmonar durante el sueño, determinado según la presente invención, muestra cambios dinámicos en la salud y en la enfermedad, en apariencia como transiciones espontáneas y relativamente abruptas entre regímenes de acoplamiento de alta frecuencia y baja frecuencia. La falta de solapamiento entre los dos estados de sueño estable (acoplado de alta frecuencia) e inestable (acoplado de baja frecuencia) es notable (véanse las figuras 6 a 11). El sueño estable se caracteriza por ausencia de anomalía respiratoria (o ausencia de limitación de flujo progresiva) y presencia de EEG sin CAP. Por el contrario, el sueño inestable se caracteriza por secuencias de limitación de flujo progresiva, vigiliias, respiraciones de recuperación y EEG-CAP. Los inventores han observado que, durante el sueño fisiológicamente inestable en la apnea del sueño, vigiliias recurrentes inducidos por ciclos de respiración anómalos que regularmente generan un acoplamiento de la frecuencia cardíaca y las señales respiratorias derivadas del ECG en el intervalo del espectro de baja frecuencia (0,01 a 0,1 Hz), capturando el tiempo del ciclo de acontecimientos respiratorios típicos de 20 a 100 segundos. El sueño REM con TRS severo tiene características de señal fisiológica idénticas a CAP. Por el contrario, los periodos de respiración estable se asocian con el patrón EEG sin CAP y acoplamiento de alta frecuencia (es decir, 0,1 a 0,4Hz) entre la variabilidad de respiración y del ritmo cardíaco latido a latido (p. ej., arritmia sinusal respiratoria fisiológica), lo que refleja la frecuencia respiratoria normal del adulto de 8 a 16 respiraciones por minuto. Esta dinámica respiratoria estable es independiente del sueño delta o la potencia delta puntuada de forma convencional.

**[00082]** Los dos estados descritos anteriormente no son exclusivos de los TRS, sino que también están presentes en sujetos sanos. Mientras que el aumento de la potencia delta o el sueño de ondas lentas estadiado convencionalmente se asocia normalmente con un estado sin CAP, no es necesaria esta asociación ya que la mayoría de los casos de sueño sin CAP observados a nivel clínico en adultos se producen en la etapa II del sueño. Se han descrito previamente correlaciones entre las dinámicas de la potencia del EEG y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, con una clara asociación del aumento de la potencia delta con una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, las morfologías EEG varían significativamente entre individuos y los efectos de la medicación pueden introducir variaciones adicionales que dificultan la valoración precisa de los estados con CAP y sin CAP. El acoplamiento cardiopulmonar basado en ECG, determinado según la presente invención, se calcula de forma automática completamente independiente de la morfología del EEG, la estadiación convencional y la morfología exacta de la fase A del complejo CAP. Esta consideración puede ser especialmente importante cuando el EEG está alterado por fármacos (p. ej., benzodiazepinas) o enfermedades (p. ej., demencia). La presencia de comportamiento sin CAP en sujetos con baja potencia delta (p. ej., un individuo de mayor edad, figura 7) sugiere que los procesos de potencia delta reflejan solo un componente de un proceso más general de mecanismos de estabilización del sueño.

**[00083]** Puesto que el CAP está inducido por un intervalo de estímulos que alteran el sueño y el estado sin CAP es un marcador de la estabilidad del sueño, la medida del acoplamiento cardiopulmonar basado en el ECG correlativo puede ser útil en una amplia variedad de contextos usando una técnica no invasiva, económica y fácilmente repetible. Éstas incluyen: 1) facilitar el cribado diagnóstico para los TRS en poblaciones de alto riesgo, realizar un seguimiento de la intensidad de la enfermedad, seguimiento del cumplimiento del tratamiento y valoración de los efectos del tratamiento; 2) valoración de la calidad del sueño en los trastornos que se sabe presentan un sueño intrínsecamente anómalo y aumento del estado con CAP como porcentaje del sueño no REM, como insomnio primario, depresión y fibromialgia y 3) realizar un seguimiento de la calidad del sueño en entornos hostiles, como microgravedad, en submarinos, en combate y en la valoración del efecto del ruido ambiental durante el sueño.

**[00084]** Aunque la medida del acoplamiento cardiopulmonar basado en el ECG no es un detector de la etapa del sueño o de un acontecimiento respiratorio, esta técnica proporciona una medida dinámica del acoplamiento cardiopulmonar durante el sueño. Por tanto, no serían previsibles correlaciones estrechas con los estados del sueño puntuados visualmente ya que: 1) las escalas de tiempo son diferentes; 2) es difícil aplicar reglas visuales para estados con CAP y sin CAP y, probablemente, sean imprecisas en los límites cambiantes de vigilia a sueño y sueño REM a no REM, y durante periodos de cambio de estado con CAP a sin CAP; 3) el sueño REM interrumpido bruscamente adquiere características de tipo CAP con acoplamiento de baja frecuencia y 4) puede producirse apnea del sueño no REM severa en periodos puntuados como vigila según los criterios convencionales pero detectados mediante la presente invención con un exceso de potencia en el intervalo de baja frecuencia. A pesar de estas limitaciones, la fiabilidad de la detección de CAP en base al ECG (es decir, kappa mayor de 0,75) se compara favorablemente con la que se consideró una excelente fiabilidad interevaluador (es decir, mayor de 0,80) tras una exhaustiva formación en un estudio reciente. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que la técnica descrita anteriormente de detección de acoplamiento cardiopulmonar se puede aplicar de forma más apropiada como un estimador dinámico continuo de la fisiología del sueño que como «evaluador del CAP».

**[00085]** En resumen, la presente invención incluye una técnica espectrográfica derivada exclusivamente de un ECG de una o dos derivaciones, que realiza un seguimiento dinámico de los cambios en el acoplamiento cardiopulmonar durante el sueño. Se observan cambios espontáneos entre los modos de acoplamiento

cardiopulmonar de alta frecuencia (HF) y baja frecuencia (LF) durante el sueño tanto en sujetos sanos como enfermos. Estos dos estados derivados del ECG tienen firmas de EEG, respiratorios y de frecuencia cardíaca altamente características y predecibles, y los estados de HF y LF se correlacionan con puntuaciones con CAP / sin CAP, respectivamente. Los sujetos sanos muestran una predominancia de acoplamiento de alta frecuencia, mientras que aquellos con TRS no tratado muestran una predominancia de acoplamiento de baja frecuencia.

**[00086]** Por tanto, el ECG contiene información «oculta» sobre las interacciones cardiopulmonares. Las técnicas de Fourier que combinan el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca latido a latido y las dinámicas de respiración a respiración en función de una señal de respiración derivada del ECG (RDE) pueden extraer esta información y generar un espectrograma de acoplamiento cardiopulmonar. Además de su potencial de uso clínico, los resultados también animan a reconsiderar la estadificación y tipificación del sueño en el «dominio de estabilidad» que puede complementar a los sistemas de puntuación del sueño tradicionales.

**[00087]** Las figuras 1 a 4 y 6 a 11 son ilustraciones conceptuales que permiten una explicación de la presente invención. Se entenderá que las realizaciones de la presente invención podrían implementarse en hardware, firmware, software o sus combinaciones. En esta realización, los diversos componentes y pasos se implementarían en hardware, firmware y/o software para realizar las funciones de la presente invención. Es decir, el mismo hardware, firmware o módulo de software podría realizar uno o más de los bloques mostrados (es decir, componentes o pasos).

**[00088]** La presente invención puede implementarse en uno o más sistemas informáticos capaces de llevar a cabo la funcionalidad descrita en este documento. En referencia a la figura 5, se muestra un ejemplo de sistema informático 500 útil para la implementación de la presente invención. Se describen diversas realizaciones de la invención en términos de este ejemplo de sistema informático 500. Tras leer esta descripción, será obvio para un experto en la materia cómo implementar la invención usando otros sistemas informáticos y/o arquitecturas de ordenador.

**[00089]** El sistema informático 500 incluye uno o más procesadores, como un procesador 504. El procesador 504 está conectado a una infraestructura de comunicación 506 (es decir, un bus de comunicaciones, barra crossover o red).

**[00090]** El sistema informático 500 puede incluir una interfaz de pantalla 502 que envía gráficos, texto y otros datos de la infraestructura de comunicación 506 (o de un tampón marco no mostrado) para que se muestren en la unidad de pantalla 530.

**[00091]** El sistema informático 500 también incluye una memoria principal 508, preferiblemente memoria de acceso aleatorio (RAM) y también puede incluir una memoria secundaria 510. La memoria secundaria 510 puede incluir, por ejemplo, una unidad de disco duro 512 y/o una unidad para soporte de almacenamiento extraíble 514, preferiblemente, una unidad de disquetes, una unidad de cintas magnéticas, una unidad de discos ópticos, etc. La unidad para soporte de almacenamiento extraíble 514 lee y/o escribe en el soporte de almacenamiento extraíble 518 de forma bien conocida. El soporte de almacenamiento extraíble 518 puede ser un disquete, cinta magnética, disco óptico, etc., en el que se lee y escribe mediante la unidad para soporte de almacenamiento extraíble 514. Como se apreciará, el soporte de almacenamiento extraíble 518 incluye un medio de almacenamiento apto para su uso con un ordenador que tiene almacenado el software del ordenador (p. ej., programas u otras instrucciones) y/o datos.

**[00092]** En realizaciones alternativas, la memoria secundaria 510 puede incluir otros medios similares para permitir que el software y/o los datos del ordenador se carguen en el sistema informático 500. Entre estos medios pueden incluirse, por ejemplo, un soporte de almacenamiento extraíble 522 y una interfaz 520. Entre los ejemplos de estos pueden incluirse un cartucho de programa y una interfaz de cartucho (como la que se encuentra en los dispositivos de videojuegos), un chip de memoria extraíble (como un EPROM o PROM) y conector asociado, y otros soportes de almacenamiento extraíbles 522 e interfaces 520 que permiten que el software y los datos se transfieran del soporte de almacenamiento extraíble 522 al sistema informático 500.

**[00093]** El sistema informático 500 también puede incluir una interfaz de comunicaciones 524. La interfaz de comunicaciones 524 permite que el software y los datos se transfieran entre el sistema informático 500 y los dispositivos externos. Entre los ejemplos de interfaz de comunicaciones 524 pueden incluirse un módem, una interfaz de red (como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones, una ranura y tarjeta PCMCIA, etc. El software y los datos transferidos a través de la interfaz de comunicaciones 524 están en forma de señales 528 que pueden ser señales electrónicas, electromagnéticas, ópticas o de otro tipo capaces de ser recibidas por la interfaz de comunicaciones 524. Estas señales 528 se proporcionan a una interfaz de comunicaciones 524 a través de una ruta de comunicaciones (es decir, canal) 526. La ruta de comunicaciones 526 lleva las señales 528 y puede implementarse usando hilos o cables, fibra óptica, una línea telefónica, un enlace de teléfono móvil, un enlace de RF, comunicación óptica de espacio libre y/o otros canales de comunicaciones.

**[00094]** En este documento, los términos «medio de programa informático» y «medio apto para su uso en un ordenador» se usan para referirse en general a medios como el soporte de almacenamiento extraíble 518, el

soporte de almacenamiento extraíble 522, un disco duro instalado en una unidad de disco duro 512 y las señales 528. Estos productos de programas informáticos son medios para proporcionar software al sistema informático 500. La invención va dirigida a esos productos de programas informáticos.

5 **[00095]** Los programas informáticos (también denominados lógica de control del ordenador o código de programa legible por el ordenador) se almacenan en la memoria principal 508 y/o en la memoria secundaria 510. Los programas de ordenador también pueden recibirse a través de la interfaz de comunicaciones 524. Estos programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema informático 500 implemente la presente invención como se describe en este documento. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan,  
10 permiten que el procesador 504 implemente los procesos de la presente invención, como los diversos pasos de los métodos 100, 200, 300 y 400, por ejemplo, como se describe anteriormente. Por consiguiente, estos programas informáticos representan controladores del sistema informático 500.

**[00096]** En una realización en la que la invención se implementa usando software, el software puede  
15 almacenarse en un producto de programas informáticos y cargarse dentro del sistema informático 500 usando una unidad para soporte de almacenamiento extraíble 514, una unidad de disco duro 512, una interfaz 520 o una interfaz de comunicaciones 524. La lógica de control (software), cuando se ejecuta mediante el procesador 504, hace que dicho procesador 504 realice las funciones de la invención como se describe en este documento.

20 **[00097]** En otro ejemplo, la invención se implementa principalmente en hardware usando, por ejemplo, componentes de hardware como circuitos integrados de aplicación específica (ACISE). La implementación de la máquina de estados del hardware para que realice las funciones descritas en este documento será aparente para un experto en las materias pertinentes.

25 **[00098]** Aún en otro ejemplo, la invención se implementa usando una combinación de hardware y software.

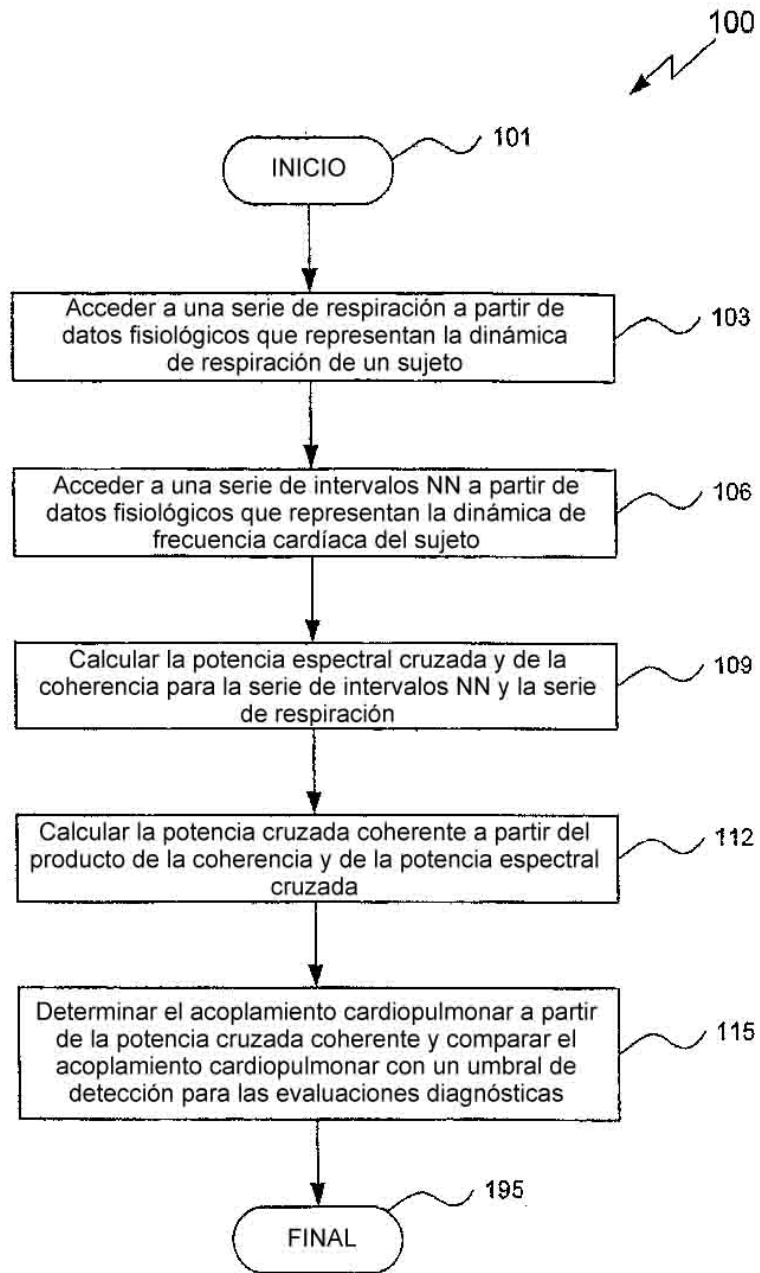
**[00099]** La descripción anterior de las realizaciones específicas mostrará por completo la naturaleza general de la invención que otros, aplicando los conocimientos del experto en la materia, modificarán y adaptarán fácilmente a diversas aplicaciones como realizaciones específicas sin realizar experimentación y sin alejarse del  
30 concepto general de la presente invención. Por tanto, se pretende que estas adaptaciones y modificaciones estén dentro del significado y el intervalo de equivalentes de las realizaciones descritas en función de las enseñanzas y directrices presentadas en este documento. Se entenderá que la fraseología o terminología de este documento se utiliza para los fines de la descripción y no para su limitación, de tal forma que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva será interpretada por el experto en la materia a la luz de las enseñanzas y directrices  
35 presentadas en este documento, en combinación con el conocimiento del experto en la materia.

**[000100]** Aunque se han descrito anteriormente diversas realizaciones de la presente invención, se entenderá que se han presentado a modo de ejemplo y no como limitación. Será aparente para un experto en las técnicas pertinentes que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles en estas sin apartarse del objetivo  
40 de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, la presente invención no se verá limitada por ninguno de los ejemplos de realizaciones descritas anteriormente, aunque deben definirse únicamente según las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato (500) para evaluar la fisiología del sueño de un sujeto, que comprende:  
medios (524) para obtener una señal fisiológica indicativa de una frecuencia cardíaca del sujeto;
- 5 medios (504) para derivar una serie de intervalos de la frecuencia cardíaca a partir de la señal fisiológica;  
medios (504) para derivar una serie de respiración a partir de la señal fisiológica;  
medios (504) para detectar un acoplamiento cardiopulmonar mediante la realización de un cálculo de potencia cruzada coherente utilizando la serie de intervalos de la frecuencia cardíaca y la serie de respiración; y  
medios (504) para evaluar las características espectrales de una parte de baja frecuencia del acoplamiento
- 10 cardiopulmonar para determinar si un trastorno respiratorio del sueño es un trastorno obstructivo del sueño o un trastorno no obstructivo del sueño.
2. Aparato, según la reivindicación 1, en el que los medios de evaluación comprenden:  
medios para identificar el trastorno respiratorio del sueño como un trastorno obstructivo del sueño cuando las
- 15 características espectrales incluyen al menos uno de una pluralidad de picos espectrales o espectros de acoplamiento amplio.
3. Aparato, según la reivindicación 2, en el que los medios de evaluación comprenden:  
medios para identificar el trastorno respiratorio del sueño como un trastorno no obstructivo del sueño cuando las
- 20 características espectrales incluyen al menos uno de una frecuencia dominante única o una dispersión espectral estrecha.
4. Aparato, según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que la serie de intervalos de frecuencia cardíaca está temporalmente alineada con la serie de respiración.
- 25
5. Producto de programa informático que comprende un medio utilizable por ordenador que tiene funciones de código de programa legible por ordenador que causa que un dispositivo informático programable realice un procedimiento, que comprende:  
obtener una señal fisiológica indicativa de la frecuencia cardíaca del sujeto;
- 30 derivar (106) una serie de intervalos de la frecuencia cardíaca a partir de la señal fisiológica;  
derivar (103) una serie de respiración a partir de la señal fisiológica;  
detectar (115) un acoplamiento cardiopulmonar mediante la realización (112) de un cálculo de potencia cruzada coherente utilizando la serie de intervalos de la frecuencia cardíaca y la serie de respiración; y  
evaluar las características espectrales de una parte de baja frecuencia del acoplamiento cardiopulmonar para
- 35 determinar si un trastorno respiratorio del sueño es un trastorno obstructivo del sueño o un trastorno no obstructivo del sueño.
6. Producto de programa informático, según la reivindicación 5, en el que la etapa de evaluación comprende:  
identificar el trastorno respiratorio del sueño como un trastorno obstructivo del sueño cuando las características
- 40 espectrales incluyen al menos uno de una pluralidad de picos espectrales o espectros de acoplamiento amplio.
7. Producto de programa informático, según la reivindicación 6, en el que la etapa de evaluación comprende:  
identificar el trastorno respiratorio del sueño como un trastorno no obstructivo del sueño cuando las características
- 45 espectrales incluyen al menos uno de una frecuencia dominante única o una dispersión espectral estrecha.
8. Producto de programa informático, según la reivindicación 5 o la reivindicación 7, en el que la serie de intervalos de frecuencia cardíaca está temporalmente alineada con la serie de respiración.

50



**FIG. 1**

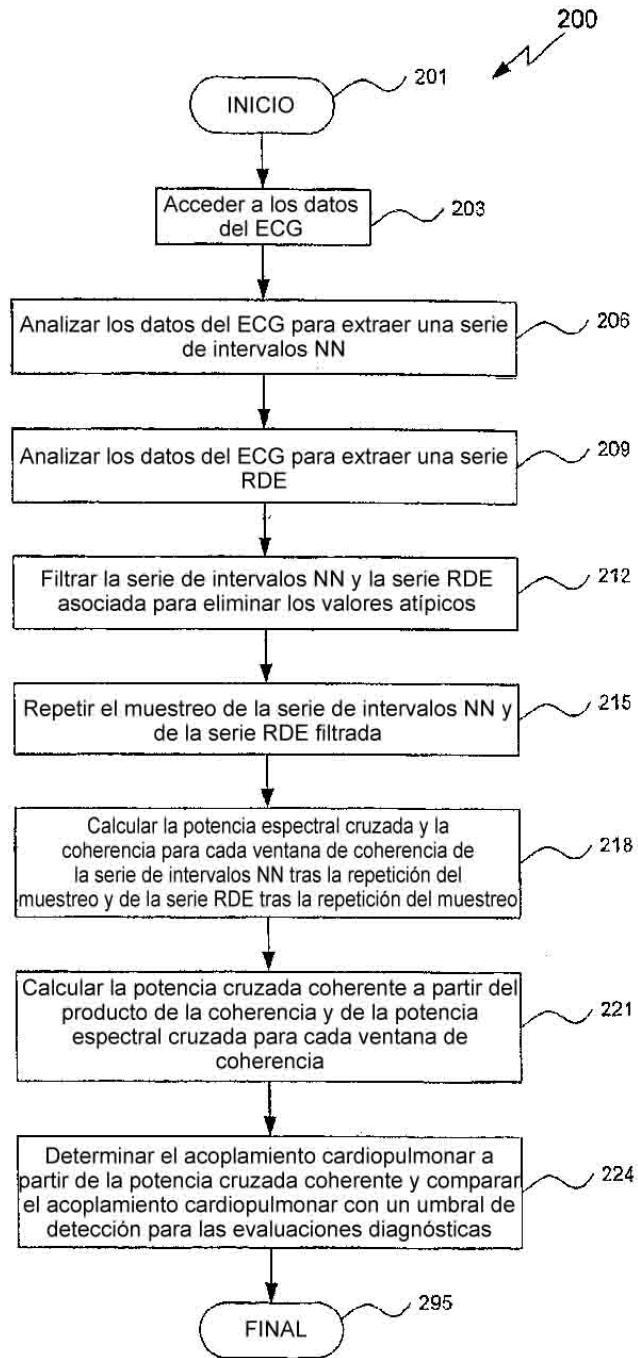
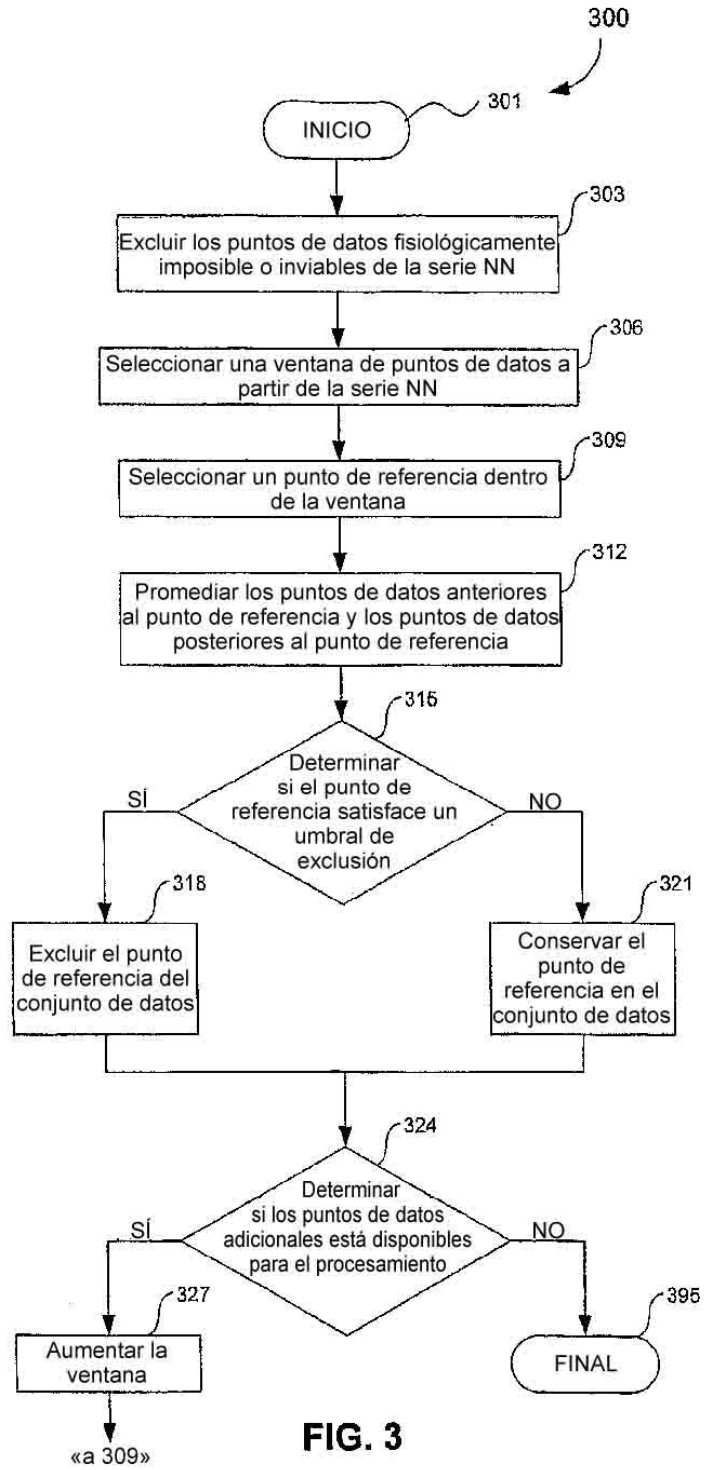


FIG. 2





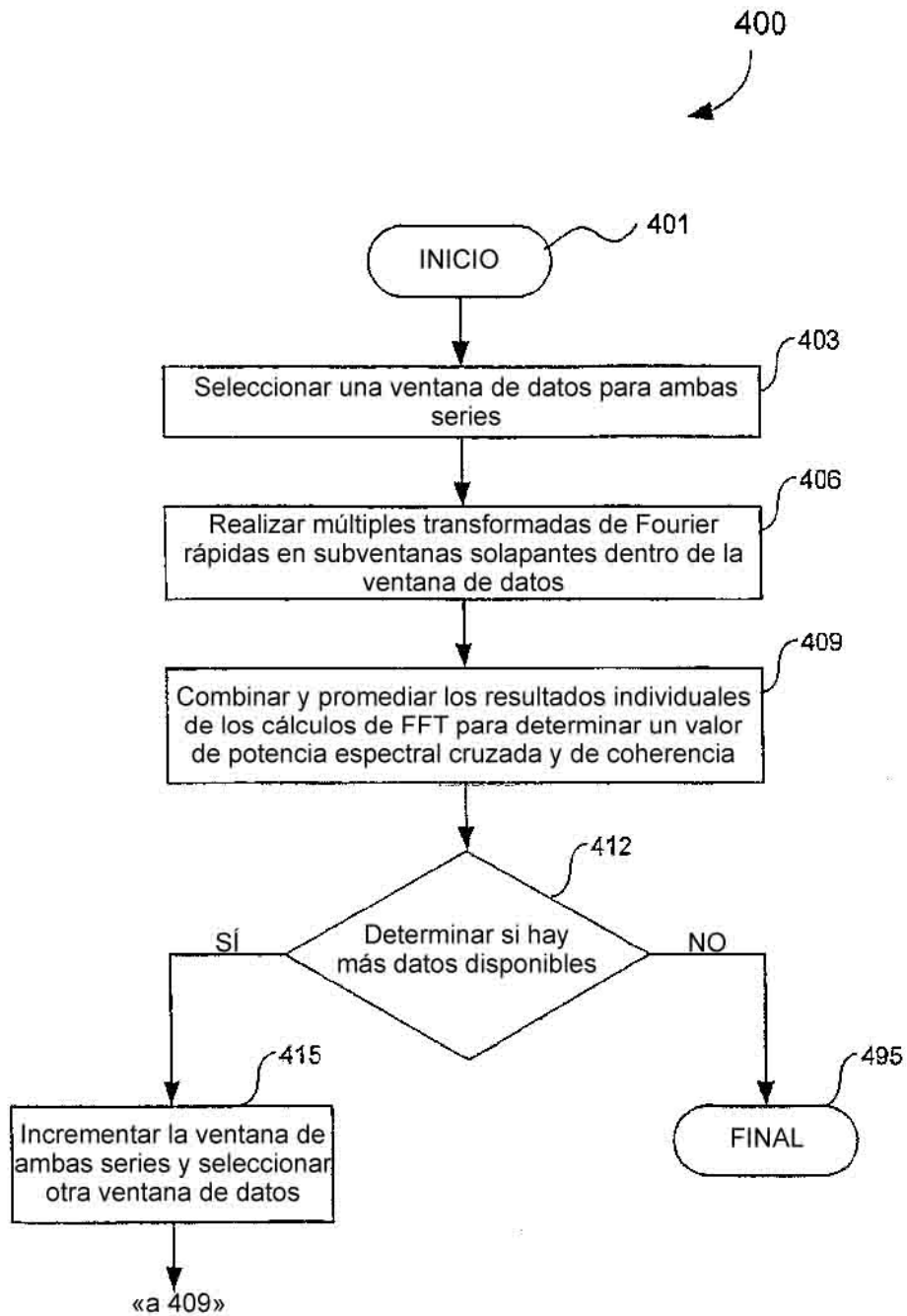


FIG. 4

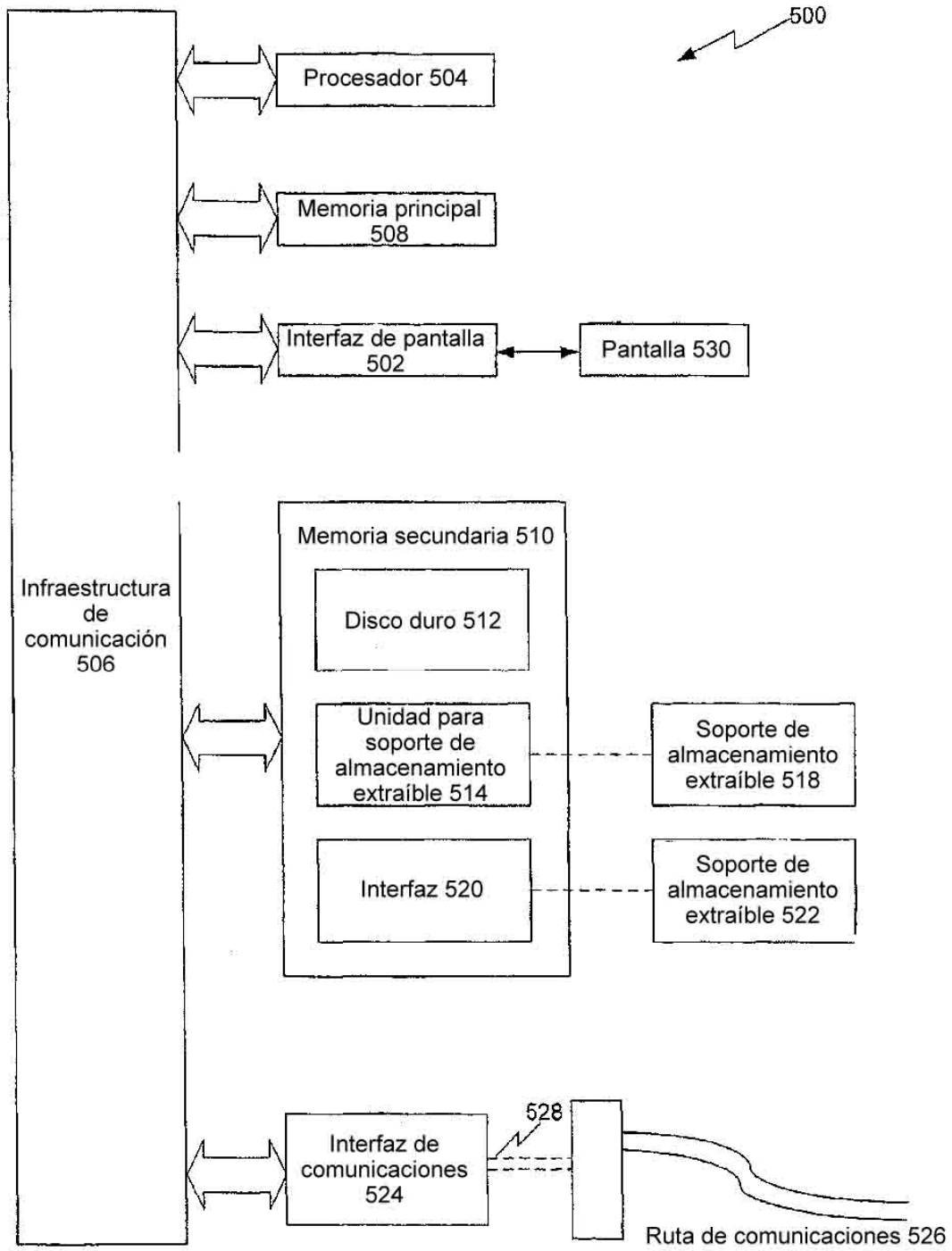


FIG. 5

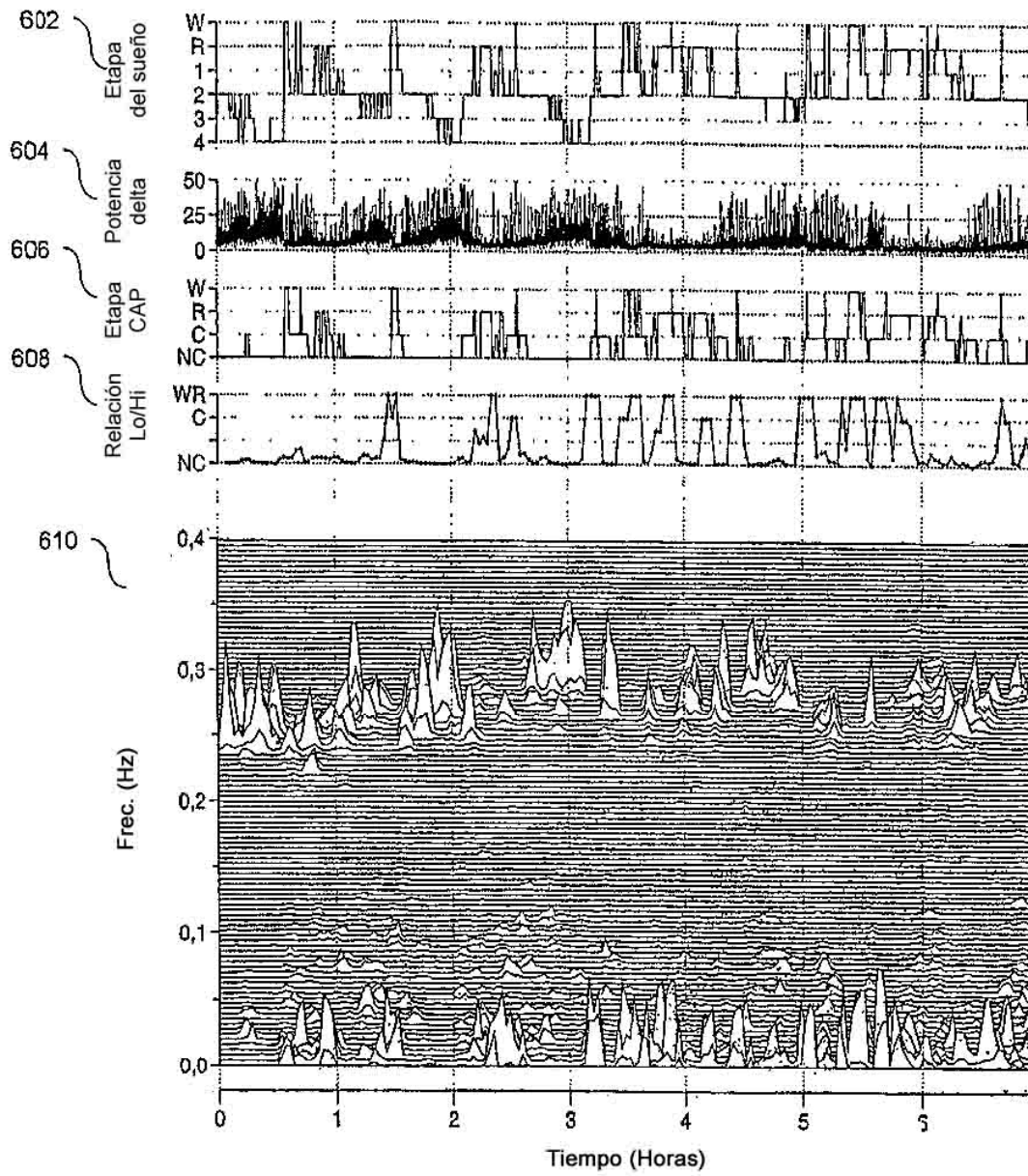


FIG. 6

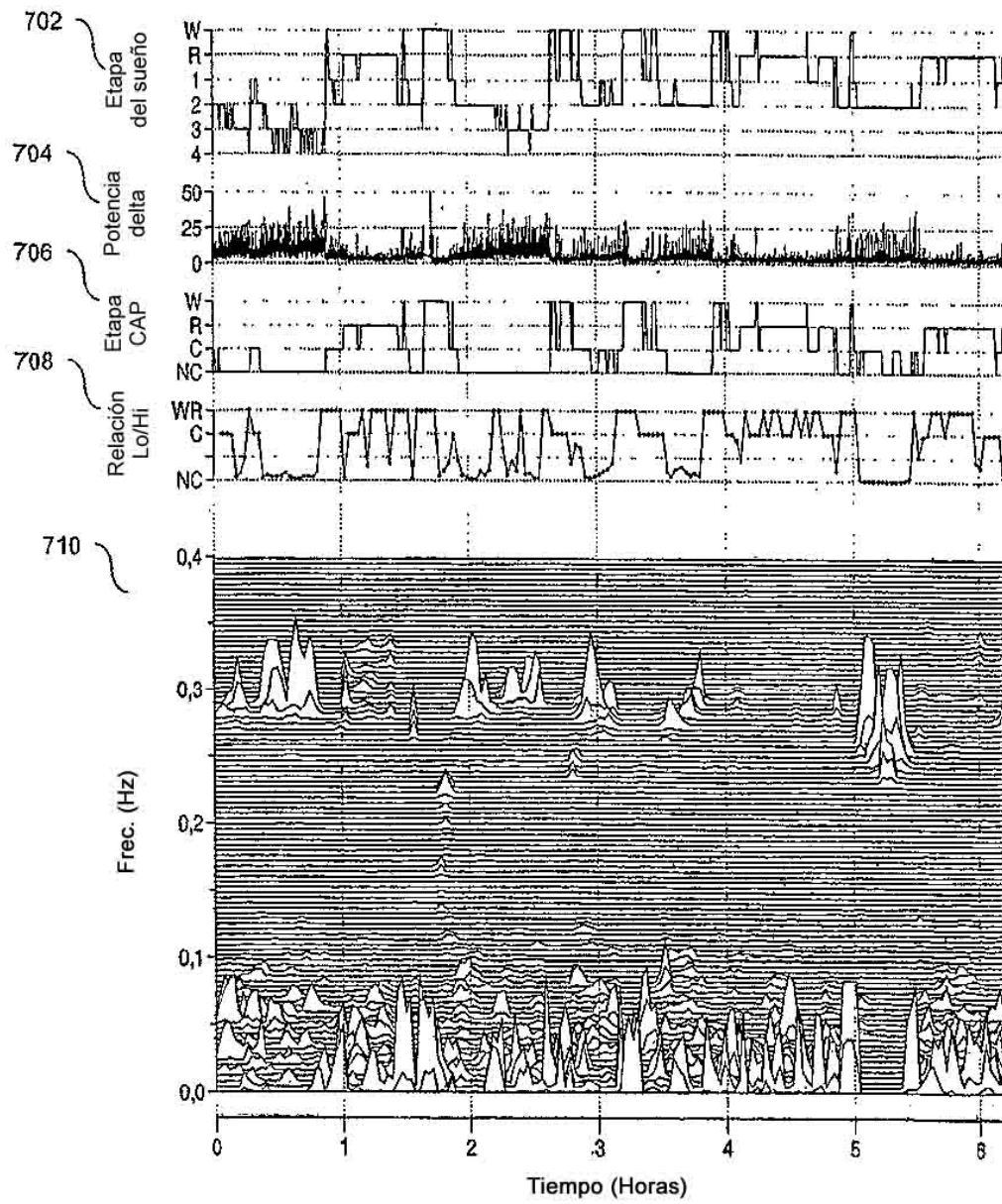
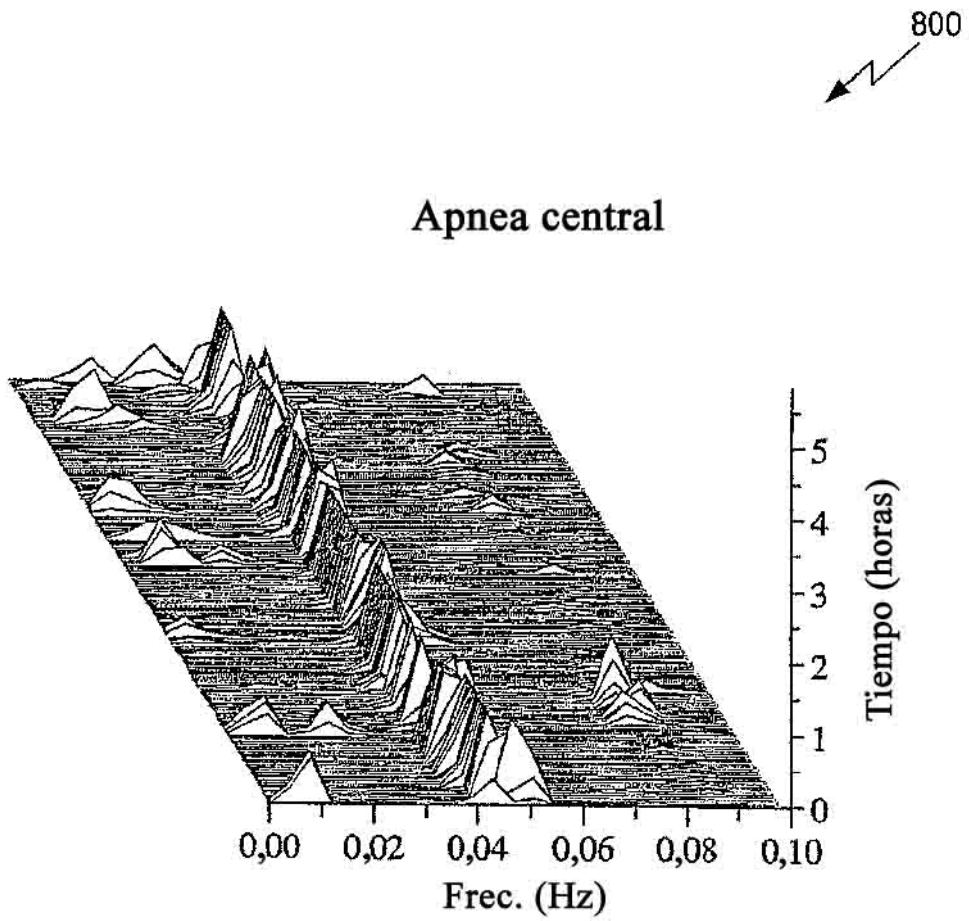


FIG. 7



**FIG. 8**

900

Apnea obstructiva

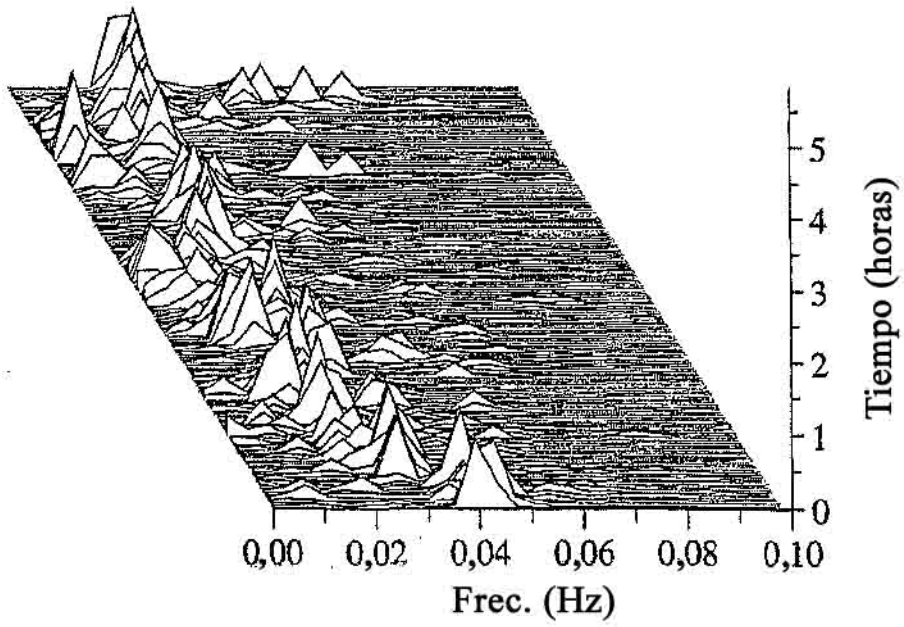


FIG. 9

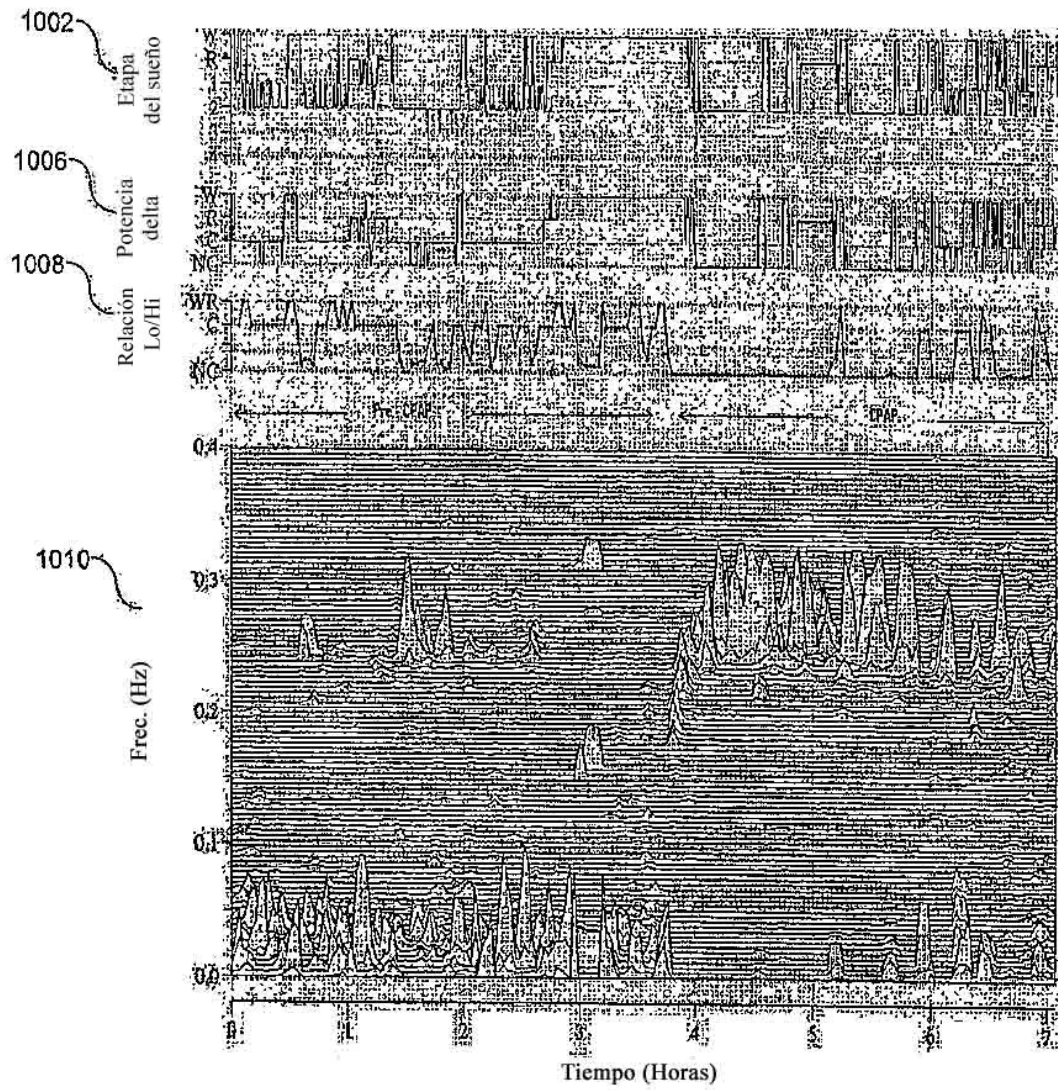


FIG. 10



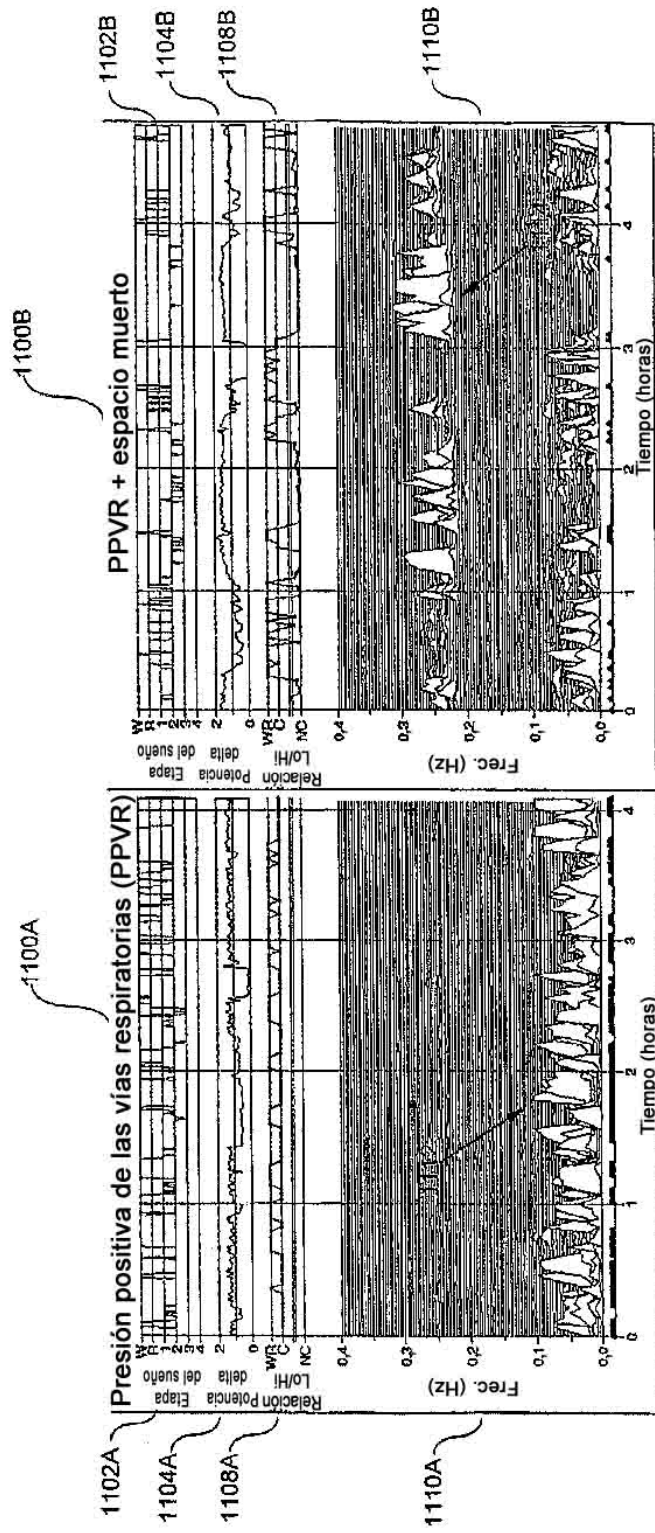


FIG. 11