



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO

INGENIERO DE TELECOMUNICACIÓN

**Extracción, selección y clasificación
automática de características de la señal de
oximetría en la detección del síndrome de
apnea-hipopnea del sueño en niños**

Autor:

D. Fernando Vaquerizo Villar

Tutores:

Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

Dr. D. Daniel Álvarez González

Valladolid, 7 de julio de 2016

TÍTULO: **Extracción, selección y clasificación automática de características de la señal de oximetría en la detección del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en niños**

AUTOR: **D. Fernando Vaquerizo Villar**

TUTOR: **DR. D. Roberto Hornero Sánchez**

DR. D. Daniel Álvarez González

DEPARTAMENTO: **Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

TRIBUNAL

PRESIDENTE: **Jesús Poza Crespo**

VOCAL: **María García Gadañón**

SECRETARIO **Carlos Gómez Peña**

FECHA: **7 DE JULIO DE 2016**

CALIFICACIÓN:

Resumen de TFM

El Síndrome de la Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) en la infancia es un trastorno respiratorio del sueño caracterizado por una obstrucción parcial y/o completa de la vía aérea superior. El SAHS tiene una prevalencia de entre el 1 y el 5% y puede originar múltiples consecuencias negativas para la salud y el desarrollo de los niños, como déficit neurocognitivo, retraso del crecimiento o disfunción cardíaca. La técnica diagnóstica de referencia es la polisomnografía (PSG), que es un método complejo, costoso, altamente intrusivo y de disponibilidad limitada. Estas limitaciones han favorecido la aparición de alternativas más sencillas enfocadas principalmente al análisis automático de un conjunto reducido de señales.

Este trabajo se ha desarrollado bajo la hipótesis de que el análisis automático de la señal de SpO_2 puede proporcionar información relevante en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. En este trabajo se ha analizado la señal de saturación de oxígeno en sangre (SpO_2) procedente de la oximetría nocturna con el objetivo de evaluar su capacidad diagnóstica. Para ello se ha contado con 981 registros (583 SAHS negativo y 398 SAHS positivo) procedentes del Comer Children's Hospital de la Universidad de Chicago. Estos registros pertenecen a niños de ambos sexos de 0 a 13 años con signos y síntomas indicativos de SAHS.

La metodología desarrollada en el estudio ha sido dividida en tres fases: extracción, selección y clasificación de características. En la primera fase se han aplicado parámetros estadísticos, índices de oximetría clásicos, técnicas de análisis espectral y métodos no lineales a los registros de SpO_2 . En la segunda fase del estudio se ha seleccionado un conjunto reducido de parámetros para elegir de manera óptima toda la información útil relativa al diagnóstico. Para ello se han aplicado la selección de características bidireccional por pasos y el fast correlation-based filter (FCBF). Finalmente, en la tercera fase se ha realizado la clasificación mediante análisis discriminante lineal (LDA), regresión logística (LR) y red neuronal perceptrón multicapa (MLP). La evaluación de la capacidad diagnóstica de estos métodos se ha realizado en términos de sensibilidad, especificidad, precisión y análisis con curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC). La validación de los resultados se ha llevado a cabo dividiendo a la población en grupo de entrenamiento y grupo de test.

La metodología propuesta ha alcanzado una sensibilidad del 67.00%, una especificidad del 89.66%, y una precisión del 80.41% en una población independiente de test, superando en aproximadamente un 4% el rendimiento de los índices clásicos comunmente empleados por los neumólogos (*ODI2*). Estos resultados se han alcanzado empleando una red neuronal con las siguientes características de entrada seleccionadas automáticamente mediante FCBF: el índice de desaturación de oxígeno del 3% (*ODI3*), la primera pendiente del DFA (*DFA_{SLOPE1}*), la amplitud de pico de la componente Quadratic Frequency Coupling del bispectrum (*PAQFC_{BI}*), la kurtosis (*M4f*) y la energía no lineal promedio en la banda de interés [0.016-0.039 Hz] del espectro (*ANE_{fBI}*). Estos resultados sugieren que el análisis automático de las señales de SpO_2 procedentes de la oximetría nocturna es una alternativa viable a la PSG en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. Sería interesante que trabajos futuros analizaran otras bases de datos y

aplicasen nuevas técnicas de minería de datos y procesado de señal para tratar de aumentar la precisión.

Palabras clave

SAHS, saturación de oxígeno en sangre, extracción de características, selección de características, clasificación de características, FCBF, LDA, LR, MLP.

Abstract

Childhood Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (SAHS) is a sleep disorder breathing characterized by partial or complete upper airway obstruction. SAHS affects 1% to 5% of children and it is associated with negative consequences in the development of infants, like neuro-cognitive deficit, growth stunting and cardiac dysfunction. Polysomnography (PSG) is the gold standard test for SAHS in children. Nevertheless, PSG is costly, complex, highly intrusive and with limited availability. Thus, there is an increasing demand for novel screening tools for analyzing a small subset of signals.

This work is developed under the hypothesis that automated analysis of SpO₂ signal could provide relevant information to help in childhood SAHS diagnosis. The goal of this work is to evaluate the diagnostic ability of the blood oxygen saturation signal (SpO₂) from nocturnal oximetry. For this purpose, 981 recordings (583 SAHS negative and 398 SAHS positive) from University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital were analyzed. These recordings belong to children from 0 to 13 years with moderate to high clinical suspicion of suffering from SAHS.

The methodology developed in this study was divided into three phases: feature extraction, feature selection and feature classification. In the first phase, statistical moments, conventional oxymetry indexes, spectral analysis techniques and nonlinear methods were applied to the SpO₂ recordings. In the second phase of the study, a reduced set of features was selected in order to choose optimally all the useful information related to the diagnosis. For this purpose, bidirectional stepwise feature selection and fast correlation-based filter (FCBF) were assessed. Finally, in the third stage, classification by means of linear discriminant analysis (LDA), logistic regression (LR) and multilayer perceptron (MLP) neural network has been developed. The assessment of diagnostic ability of these methods was carried out in terms of sensibility, specificity, accuracy and receiver operating characteristic (ROC) curves. Validation of results was done by subdividing the dataset in training and test groups.

Highest accuracy was reached by means of MLP neural network constructed with the following features selected with FCBF: 3% oxygen desaturation index (*ODI3*), fourth statistical moment in the interest spectral band (*M4f*), first slope of the detrended fluctuation analysis (*DFA_{SLOPE1}*), peak amplitude of quadratic frequency coupling in bispectrum (*PAQFC_{BI}*) and average nonlinear energy in the interest spectral band [0.016-0.039 Hz] (*ANE_{fBI}*). With this model a sensitivity of 67.00%, a specificity of 89.66% and an accuracy of 80.41% were achieved in an independent test group, improving in approximately a 4% the performance of conventional indexes, commonly employed by the pulmonologists (*ODI2*). These results suggest that automatic analysis of SpO₂ recordings from nocturnal oximetry is an effective alternative to PSG in pediatric SAHS diagnosis. Future works should analyze another datasets and apply new data mining and signal processing techniques in order to improve the accuracy.

Keywords

SAHS, blood oxygen saturation, feature extraction, feature selection, feature classification, FCBF, LDA, LR, MLP.

A todos los que alguna vez me han hecho sonreír

Agradecimientos

En primer lugar deseo agradecer a mis tutores del proyecto, el Dr. Roberto Hornero Sánchez y el Dr. Daniel Álvarez González, por la confianza que han demostrado hacia mí en todo momento. Toda la ayuda y paciencia de las que han dispuesto han posibilitado que el presente Trabajo Fin de Máster haya podido desarrollarse y concluir exitosamente.

También deseo agradecer la ayuda mostrada en todo momento por el resto de miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, que siempre han estado dispuestos a ayudar a la hora de resolver cada uno de los problemas con los que me he ido encontrando a lo largo de este estudio.

Gracias también al Dr. David Gozal y a la Dra Leila Kheirandish Gozal, neumólogos del Hospital Comer Children de la Universidad de Chicago, por proporcionar los registros de saturación de oxígeno en sangre que se han empleado en este trabajo.

Finalmente, deseo agradecer muy especialmente a mi familia, a mis amigos y a mi novia, Sara, por la atención y paciencia mostrada durante estos años.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 INGENIERÍA BIOMÉDICA.....	2
1.2 PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....	4
1.3 SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS.....	5
1.4 PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS PARA EL SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS.....	6
1.5 ESTRUCTURA	7
Capítulo II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	9
2.1 HIPÓTESIS	9
2.2 OBJETIVOS	9
Capítulo III: SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS	11
3.1 CONCEPTOS CLAVE DEL SAHS	11
3.2 AFECIONES RELACIONADAS.....	13
3.3 DIAGNÓSTICO DEL SAHS.....	14
3.4 TRATAMIENTO.....	16
3.5 ESTADO DEL ARTE: PROCESADO DE SEÑAL.....	18
Capítulo IV: SUJETOS Y SEÑALES	21
4.1 POBLACIÓN BAJO ESTUDIO	21
4.2 POLISOMNOGRAFÍA.....	21
4.2.1 SEÑAL DE SATURACIÓN DE OXÍGENO EN SANGRE.....	22
4.3 ENTRENAMIENTO Y TEST.....	23
Capítulo V: METODOLOGÍA.....	25
5.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS	25
5.1.1 ÍNDICES DE OXIMETRÍA CLÁSICOS.	25
5.1.2 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	26
5.1.3 ANÁLISIS ESPECTRAL	28
5.1.3.1 Densidad Espectral de Potencia	29
5.1.3.1.1 Determinación de la banda de interés.....	30
5.1.3.1.2 Parámetros espectrales.....	30
5.1.3.2 Transformada Corta de Fourier.....	34
5.1.3.3 High Order Spectra. BiSpectrum	38
5.1.4 MÉTODOS NO LINEALES	42
5.2 SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	66
5.2.1 SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS BIDIRECCIONAL POR PASOS.....	67
5.2.2 FAST CORRELATION- BASED FILTER (FCBF)	69

5.3 CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS	71
5.3.1 ANÁLISIS DISCRIMINANTE LINEAL (LDA)	71
5.3.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA (LR)	72
5.3.3 RED NEURONAL PERCEPTRÓN MULTICAPA (MLP).....	73
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
5.4.1 ESTACIONARIEDAD DE LA SEÑAL DE SPO ₂	76
5.4.2 TEST NO PARAMÉTRICO DE MANN-WHITNEY	76
5.4.3 MEDIDAS DE LA CAPACIDAD DE CLASIFICACIÓN DE UN TEST DIAGNÓSTICO	77
5.4.4 CURVAS <i>RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS</i> (ROC)	79
Capítulo VI: RESULTADOS	81
6.1 ENTRENAMIENTO	81
6.1.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS. ANÁLISIS INDIVIDUAL	81
6.1.1.1 Índices de oximetría clásicos	81
6.1.1.2 Parámetros estadísticos	83
6.1.1.3 Análisis Espectral	85
6.1.1.3.1 Banda de interés	85
6.1.1.3.2 Parámetros de la PSD	87
6.1.1.3.3 Parámetros de la STFT	89
6.1.1.3.4 Parámetros de High Order Spectra	92
6.1.1.4 Análisis No Lineal.....	94
6.1.1.4.1 Optimización de los métodos.....	94
6.1.1.4.2 Parámetros no lineales.....	104
6.1.2 SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	110
6.1.2.1 Selección de características	110
6.1.2.2 Clasificación	111
6.2 TEST	116
6.2.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS. ANÁLISIS INDIVIDUAL	116
6.2.2 SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	116
Capítulo VII: DISCUSIÓN	119
7.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS	119
7.2 SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS	121
7.3 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS	124
7.4 LIMITACIONES.....	130
Capítulo VIII: CONCLUSIONES	133
8.1 CONTRIBUCIONES ORIGINALES	134
8.2 CONCLUSIONES.....	135
8.3 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.....	136
BIBLIOGRAFÍA.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 4.1. Ejemplos representativos del registro de SpO ₂ En (a) un sujeto SAHS negativo típico, (b) un paciente SAHS positivo típico y (c) un Sujeto SAHS positivo dudoso.	24
Figura 5.1. Histogramas normalizados promedio en el dominio del tiempo para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo.	27
Figura 5.2. Histogramas normalizados promedio en el dominio de la frecuencia para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo.	28
Figura 5.3. Región no redundante en el cálculo del <i>bispectrum</i> de una señal de tiempo discreto.	40
Figura 5.4. Ejemplos de diagramas de diferencias de segundo orden obtenidos de registros de SpO ₂ en a) un sujeto SAHS negativo, b) un sujeto SAHS positivo y c) un sujeto SAHS positivo dudoso.	44
Figura 5.5. Implementación por pasos del código 1D-LBP, a) un segmento de una señal biomédica, b) valores de las muestras del sub-segmento de longitud P, c) umbralizar el valor de cada muestra con el valor de la muestra central, d) representación decimal.	57
Figura 5.6. Plots de Poincaré de un registro de SpO ₂ SAHS positivo y uno SAHS negativo.	61
Figura 5.7. Esquema de un perceptrón.	73
Figura 5.8. Esquema de una red MLP genérica con una única capa oculta con N _H neuronas y N _O neuronas en la capa de salida.	75
Figura 5.9. Ejemplo de curva ROC. El punto marcado en verde representa el más cercano al caso ideal (0,1). el AROC será el área bajo la curva azul.	80
Figura 6.1. Curvas ROC para los parámetros <i>ODI4</i> , <i>ODI3</i> , <i>ODI2</i> e <i>Índice Δ</i>	82
Figura 6.2. Curvas ROC para los parámetros <i>M2t</i> e <i>IQR</i>	84
Figura 6.3. Representación conjunta de las PSD promedio para ambos grupos de población en el intervalo 0-0.1 Hz.	86
Figura 6.4. Representación del <i>p</i> -valor frente a la frecuencia en el intervalo 0-0.05 Hz	86
Figura 6.5. Curvas ROC para los parámetros <i>PT_{BI}</i> y <i>PT</i>	87

Figura 6.6. Curvas ROC para los parámetros P_{MASTFT} , P_{RSTFT} , SD_{STFT} , $SpecEn_{STFT}$, SF_{STFT} , SB , SCF_{STFT} , $SFlux$ y VT_{BI} .	92
Figura 6.7. Curvas ROC para los parámetros $PBISP_{BI}$, $PABISP_{BI}$, $H1_{BI}$, $H2_{BI}$, $H3_{BI}$ y $PAQFC_{BI}$.	94
Figura 6.8. p -valor en función del radio del CTM.	95
Figura 6.9. p -valor en función del radio del CTM, zoom en los valores de 0.1 a 0.4.	96
Figura 6.10. Perfil del DFA, representación de $F(k)$ vs k en escala logarítmica, para SAHS positivos y SAHS negativos.	96
Figura 6.11. Histograma de la <i>time delay</i> en todas las tramas de los registros de SpO_2 que alcanzan un mínimo en la <i>AMI</i> .	100
Figura 6.12. Histograma de la <i>embedding dimension</i> en todas las tramas de los registros de SpO_2 .	101
Figura 6.13. Perfil de la <i>MSSE</i> , representación de <i>SampEn</i> promedio vs. factor de escala, para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.	102
Figura 6.14. Perfil de la <i>MSPE</i> , representación de <i>PermEn</i> promedio vs. factor de escala, para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.	102
Figura 6.15. p -valor en función del <i>bin</i> del histograma y P en los ULBP.	103
Figura 6.16. p -valor en función del <i>bin</i> del histograma y P en los URILBP.	104
Figura 6.17. Curvas ROC para los parámetros $SD2$, $SDRR$ y $ShannonEn$.	110
Figura 6.18. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método SLDA.	113
Figura 6.19. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método SLR.	114
Figura 6.20. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0)M=1}$.	114
Figura 6.21. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0)M=0.95}$.	115
Figura 6.22. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0)M=0.9}$.	115

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 4.1 Datos demográficos y clínicos de la población bajo estudio.....	23
TABLA 4.2 Datos demográficos y clínicos del grupo de entrenamiento.....	24
TABLA 4.3 Datos demográficos y clínicos del grupo de test.	24
TABLA 6.1 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los índices de oximetría clásicos para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.	82
TABLA 6.2 Evaluación diagnóstica de los índices de oximetría clásicos.	83
TABLA 6.3 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros estadísticos para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento.	84
TABLA 6.4 Evaluación diagnóstica de los parámetros estadísticos.....	85
TABLA 6.5 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros de la PSD para los grupos SAHS positivo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.....	88
TABLA 6.6 Evaluación diagnóstica de los parámetros de la PSD.....	89
TABLA 6.7 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros de la STFT para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.....	90
TABLA 6.8 Evaluación diagnóstica de los parámetros de la STFT.	91
TABLA 6.9 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros del <i>bispectrum</i> y la bicoherencia para los grupos SAHS positivo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.	93
TABLA 6.10 Evaluación diagnóstica de los parámetros del <i>bispectrum</i> y la bicoherencia.	93
TABLA 6.11 p -valor del parámetro <i>SampEn</i> entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m y r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.....	97
TABLA 6.12 p -valor del parámetro <i>FuzzyEn</i> entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m , n y r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.	98
TABLA 6.13 p -valor del parámetro <i>FuzzyMen</i> entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de n_l y n_f . Se han fijado $m=1$, $r_l = 0.10SD$ y	

$r_f=0.10SD$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas..... 99

TABLA-6.14 p -valor del parámetro *FuzzyMen* entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de r_i y r_f . Se han fijado $m=1$, $n_i=1$ y $n_f=4$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas..... 99

TABLA-6.15 p -valor del parámetro *FuzzyMen* entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m . Se han fijado $r_i=0.25SD$, $r_f=0.10SD$, $n_i=1$ y $n_f=4$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas. 100

TABLA-6.16 p -valor de las características extraídas del RP entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas..... 105

TABLA-6.17 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros no lineales para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. Parte I. 106

TABLA-6.18 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros no lineales para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. Parte II. 107

TABLA-6.19 Evaluación diagnóstica de los parámetros no lineales. Parte I. 108

TABLA-6.20 Evaluación diagnóstica de los parámetros no lineales. Parte II. 109

TABLA-6.21 Características seleccionadas en cada método de selección de características. 111

TABLA-6.22 Coeficientes de los modelos LDA con cada subconjunto óptimo de características. el primer coeficiente se corresponde con el término constante. 112

TABLA-6.23 Coeficientes de los modelos LR con cada subconjunto óptimo de características. el primer coeficiente se corresponde con el término constante. 113

TABLA-6.24 Valores de N_H y α para los distintos subconjuntos óptimos de características. 116

TABLA-6.25 Evaluación diagnóstica de las características individuales en el conjunto de test. 117

TABLA-6.26 Evaluación diagnóstica de los modelos LDA para cada método de selección ... 118

TABLA-6.27 Evaluación diagnóstica de los modelos LR para cada método de selección..... 118

TABLA-6.28 Evaluación diagnóstica de los modelos MLP para cada método de selección... 118

TABLA-7.1 Comparación con otros estudios. Parte I.....	125
TABLA-7.2 Comparación con otros estudios. Parte II.....	126

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

A continuación se recogen todos los acrónimos empleados a lo largo de este trabajo de fin de grado por orden alfabético, acompañados de su descripción tanto en inglés como en español:

A	Área de la elipse caracterizada por SD1 y SD2
AAP	American Academy of Pediatrics
AASM	American Academy of Sleep Medicine
Acc	<i>Accuracy</i>
AHI	<i>Apnea-Hypopnea Index</i>
AMI	<i>Auto Mutual Information</i>
AMI _{SLOPE}	Pendiente de la AMI
ANE _t	<i>Average Non-linear Energy in time domain</i>
ANE _f	<i>Average Non-linear Energy in frequency domain</i>
ANE _{fBI}	ANE _f en la banda de interés de la PSD
ANOVA	<i>ANalysis Of VAriance</i>
ApEn	<i>Approximate Entropy</i>
AROC	<i>Area under ROC</i>
BicEn1	<i>Bicoherence Entropy</i>
BicEn2	<i>Bicoherence Squared Entropy</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CCEn	Entropía condicional corregida
CondEn	Entropía condicional
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>

CT	<i>Cumulative Time</i>
CT92	<i>Cumulative Time below 92%</i>
CT90	<i>Cumulative Time below 90%</i>
CT88	<i>Cumulative Time below 88%</i>
CT86	<i>Cumulative Time 86%</i>
CTM	<i>Central Tendency Measure</i>
DAP	<i>Decreases in the Amplitude fluctuations of PPG</i>
DFA	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i>
DFA _{SLOPE1}	Pendiente 1 del DFA
DFA _{SLOPE2}	Pendiente 2 del DFA
DFT	<i>Discrete Fourier Transform</i>
ECG	Electrocardiograma
ED	Distancia euclídea de la PSD
EEG	Electroencefalograma
EED	Excesiva Somnolencia Diurna
EMG	Electromiograma
ENTR	Entropía de Shannon de la distribución de las líneas diagonales del RP
EOG	Electrooculograma
FA	Flujo Aéreo
FCBF	<i>Fast Correlated-Based Filter</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
FN	<i>False Negatives</i>
FNN	<i>False Nearest Neighbour</i>
FP	<i>False Positives</i>
FuzzyEn	<i>Fuzzy Entropy</i>

FuzzyME _n	<i>Fuzzy Measure Entropy</i>
FuzzyLME _n	<i>Fuzzy Measure Entropy</i> local
FuzzyFME _n	<i>Fuzzy Measure Entropy</i> global
GAs	<i>Genetic Algorithms</i>
H ₀	Descriptor de actividad de la PSD
H ₁	Descriptor de movilidad de la PSD
H ₂	Descriptor de complejidad de la PSD
H1 _{BI}	Suma del logaritmo de las componentes del <i>bispectrum</i> en la banda de interés
H2 _{BI}	Suma del logaritmo de las componentes de la diagonal del <i>bispectrum</i> en la banda de interés
H3 _{BI}	Media del logaritmo de las componentes de la diagonal del <i>bispectrum</i> en la banda de interés
HOS	<i>High Order Statistics/Spectra</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
IG	<i>Information Gain</i>
IQR	<i>Inter Quartile Range</i>
LBP	<i>Local Binary Patterns</i>
LDA	<i>Linear Discriminant Analysis</i>
LEN	Longitud promedio de las líneas diagonales del RP
Lmax	Longitud máxima de las líneas diagonales del RP
LO2	Saturación mínima
loo-cv	<i>leave-one-out cross-validation</i>
LR	<i>Logistic Regression</i>
LR+	Razón de verosimilitud positiva
LR-	Razón de verosimilitud negativa
LZC	<i>Lempel Ziv Complexity</i>
M1-M4	Momentos estadísticos del 1 al 4

Median	Mediana
Median _{STFT}	Frecuencia mediana de la STFT
MF	Frecuencia mediana de la PSD
MLP	<i>MultiLayer Perceptron</i>
MSE	<i>MultiScale Entropy</i>
MSPE _{SLOPE1}	Pendiente 1 de la MSPE
MSPE _{SLOPE2}	Pendiente 2 de la MSPE
MSSE _{SLOPE}	Pendiente MSSE
NE	<i>Non-linear Energy</i>
NL	<i>Noise Limit</i>
NLD	<i>Non-Linear Density</i>
NPV	<i>Negative Predictive Value</i>
NSI	<i>Non-Stationatiry Index</i>
ODI	<i>Oxygen Desaturation Index</i>
ODI2	<i>Oxygen Desaturation Index</i> del 2%
ODI3	<i>Oxygen Desaturation Index</i> del 3%
ODI4	<i>Oxygen Desaturation Index</i> del 4%
PABISP _{BI}	Amplitud de pico en la banda de interés del <i>bispectrum</i>
PAQFC _{BI}	Amplitud de pico de la componente QFC del <i>bispectrum</i> en la banda de interés
PBISP _{BI}	Potencia en la banda de interés del <i>bispectrum</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PermEn	Entropía de permutación
P _{MA}	Máximo de la PSD
P _{mA}	Mínimo de la PSD
P _{MASTFT}	Máximo de la STFT

P_{mASTFT}	Mínimo de la STFT
PPG	<i>Pulse Photoplethysmography</i>
PPV	<i>Positive Predictive Value</i>
PR	Poligrafía Respiratoria
P_R	Potencia relativa de la PSD
P_{RSTFT}	Potencia relativa de la STFT
PRV	<i>Pulse Rate Variability</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
PSG	Polisomnografía
P_T	Potencia total de la PSD
P_{TBI}	Potencia total en la banda de interés de la PSD
P_{TSTFT}	Potencia total de la STFT
$P_{TBISTFT}$	Potencia total en la banda de interés de la STFT
QDA	<i>Quadratic Discriminant Analysis</i>
QFC	<i>Quadratic Frequency Coupling</i>
REC	<i>Recurrence</i>
RILBP	<i>Rotational Invariant Local Binary Patterns</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RP	<i>Recurrence Plots</i>
SAHS	Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño
SampEn	<i>Sample Entropy</i>
SB	<i>Spectral Bandwidth</i> de la STFT
SC	<i>Spectral Centroid</i> de la STFT
SCF	<i>Spectral Crest Factor</i> de la PSD
SCF_{STFT}	<i>Spectral Crest Factor</i> de la STFT

Sd	<i>Spectral Decrease</i> de la PSD
SD	<i>Standard Deviation</i>
SD1	SD de la proyección del plot de poincaré en la línea perpendicular a la línea de identidad
SD2	SD de la proyección del plot de poincaré en la línea de identidad
SDRR	SD del plot de poincaré
SD _{STFT}	Desviación típica de la STFT
Se	<i>Sensitivity</i>
SEDGE	<i>Spectral Edge</i>
SEDGE ₉₅	SEDGE 95% de la PSD
SEDGE ₉₀	SEDGE 90% de la PSD
SEDGE ₈₅	SEDGE 85% de la PSD
SEDGE _{95,STFT}	SEDGE 95% de la STFT
SEDGE _{90,STFT}	SEDGE 90% de la STFT
SEDGE _{85,STFT}	SEDGE 85% de la STFT
SF	<i>Spectral Flatness</i> de la PSD
SFlux	<i>Spectral Flux</i>
SF _{STFT}	<i>Spectral Flatness</i> de la STFT
ShannonEn	<i>Shannon Entropy</i>
SIT	<i>Saturation Impairment Time</i>
SIT90	<i>Saturation Impairment Time 90%</i>
SIT85	<i>Saturation Impairment Time 85%</i>
SLDA	<i>Stepwise Linear Discriminant Analysis</i>
SLR	<i>Stepwise Logistic Regression</i>
Sp	<i>Specificity</i>
SpO ₂	Saturación de oxígeno en sangre

SpecEn	Entropía espectral de la PSD
SpecEn _{BI}	Entropía espectral en la banda de interés de la PSD
SpecEn _{STFT}	Entropía espectral de la STFT
SPI	<i>Spectral Purity Index</i> de la PSD
Ss	<i>Spectral Slope</i> de la PSD
STFT	<i>Short Time Fourier Transform</i>
SU	<i>Symmetrical Uncertainty</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TEO	<i>Teager Energy Operator</i>
TFM	Trabajo Fin de Máster
TN	<i>True Negatives</i>
TP	<i>True Positives</i>
TREND	Distribución de los <i>recurrence points</i> a lo largo del RP
TRS	Trastornos Respiratorios del Sueño
TT	Longitud promedio de las líneas verticales del RP
τ	<i>Time delay</i>
ULBP	<i>Uniform Local Binary Patterns</i>
URILBP	<i>Uniform Rotational Invariant Local Binary Patterns</i>
V _{max}	Longitud máxima de las líneas verticales del RP
V _R	Volumen relativo de la STFT
V _T	Volumen total de la STFT
V _{TBI}	Volumen total en la banda de interés de la STFT
WCOB	<i>Weighted Center of Bicoherence</i>
WD	Distancia de Wooters de la PSD
WVT	<i>Wigner Ville Transformation</i>
Δ	Índice delta

Capítulo I: INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) en la infancia es un trastorno respiratorio del sueño, caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/u obstrucción intermitente completa que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales del mismo [1]. El SAHS infantil tiene una entidad clara con perfiles muy diferenciados con respecto al del adulto en lo referente a la etiología, presentación clínica y tratamiento. Es por este motivo que la Academia Americana de Medicina del Sueño (*American Academy of Sleep Medicine*, AASM) separa de forma clara ambas entidades y las incluye en apartados diferentes en su clasificación [1].

El SAHS tiene una prevalencia de entre el 1 y el 5% y sus repercusiones médicas incluyen alteraciones cardiovasculares, como alteraciones en la función ventricular y elevaciones discretas de la presión arterial, además del retraso pondoestatural. Desde el punto de vista neuroconductual está plenamente demostrado que los niños no tratados pueden presentar problemas de aprendizaje, con disminución del rendimiento escolar, habilidad emocional, fenotipos conductuales que se han venido en denominar trastorno de déficit de atención con hiperactividad y, en definitiva, situaciones que afectan a la calidad de vida del niño y de su familia [1].

La técnica de referencia usada en el diagnóstico de SAHS en niños es la polisomnografía (*Polysomnography*, PSG) nocturna [1]. La PSG es una prueba que implica la estancia en una unidad especializada [2] y en la que se registran múltiples señales biomédicas de los pacientes durante el sueño. Algunas de las señales más características que se extraen de la PSG son el electrocardiograma (ECG), el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG), el electromiograma (EMG), el flujo aéreo (FA), la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) y la frecuencia de pulso [1], [3]. Estos registros en condiciones normales superan las seis horas de duración, y el tiempo de análisis por un especialista es de 1.5-2h por estudio [1]. Sin embargo, la PSG es una prueba de elevado coste y que requiere la presencia del paciente y de personal especializado durante toda la noche en la unidad del sueño [1]. Además, la PSG y el tratamiento quirúrgico mediante adenoamigdalectomía, que es el tratamiento más efectivo, presentan largas listas de espera [2].

Estas limitaciones presentes en la PSG, y la prevalencia de la enfermedad, han llevado a la búsqueda de alternativas para la evaluación de pacientes sospechosos de SAHS [3]. En las directrices de la Academia Estadounidense de Pediatría, se recomienda realizar test alternativos si la PSG no está disponible [4]. Uno de estos métodos es la oximetría nocturna [4]. Los equipos de oximetría registran un menor número de señales para reducir la complejidad de la prueba. Estas señales son la SpO₂ y la frecuencia de pulso [5]. Con los registros de SpO₂ que presentan tres o más desaturaciones por debajo del 90% se ha obtenido un valor predictivo positivo del 97% para la detección del SAHS en niños [2]. Por lo tanto, el desarrollo de un

método de detección del SAHS mediante oximetría refleja la severidad de la enfermedad y puede ser usado por personal médico especializado para priorizar los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico mediante adenoamigdalectomía [2].

Los distintos estudios que tratan sobre el procesado de señal para la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños han analizado registros de ECG, variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV), fotopletiografía (*Pulse Photoplethysmography*, PPG), FA y SpO₂ [6]–[29]. Las técnicas de análisis utilizadas en este tipo de estudios se centran en el empleo de características en el dominio del tiempo y momentos espectrales. Sin embargo, dado que las señales de origen biológico suelen ser no estacionarias y no gaussianas, en muchas ocasiones parece necesario emplear también técnicas de procesado no lineales [30].

En el presente trabajo fin de máster (TFM) se realiza un estudio de la utilidad de la señal de SpO₂ en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. Para ello se cuenta con 981 registros (583 SAHS negativos y 398 SAHS positivos) procedentes de la PSG realizada en la unidad del sueño del Hospital Comer Children de la Universidad de Chicago, de los que se ha extraído la señal de oximetría. La metodología empleada se compone de tres fases: extracción, selección y clasificación de características. En la fase de extracción se aplican momentos estadísticos en el dominio del tiempo y frecuencia, índices de oximetría clásicos, análisis espectral y métodos no lineales para obtener características de la señal de SpO₂ que permitan diferenciar entre sujetos SAHS positivos y SAHS negativos. En la fase de selección, se obtienen de manera automática un subconjunto de parámetros que, aplicados conjuntamente, presentan un modelo más general de predicción diagnóstica. Para ello se emplean la técnica selección de características bidireccional por pasos y Fast Correlated-Based Filter (FCBF) de los parámetros extraídos. En la tercera fase, se realiza clasificación mediante Análisis Discriminante Lineal (*Linear Discriminant Analysis*, LDA), Regresión Logística (*Logistic Regression*, LR) y Red Perceptrón Multicapa (*MultiLayer Perceptron*, MLP) a partir de las variables seleccionadas en la etapa anterior.

1.1 INGENIERÍA BIOMÉDICA

La Ingeniería Biomédica es, en sentido amplio, la disciplina que aplica los principios y métodos de la ingeniería a la comprensión, definición y resolución de problemas en biología y medicina, y de forma más concreta, según una de las definiciones más aceptadas, la de Bronzino, es "aquella disciplina que aplica los principios eléctricos, mecánicos, químicos o cualquier otro principio de la ingeniería para comprender, modificar o controlar los sistemas biológicos, así como para diseñar y fabricar productos capaces de monitorizar funciones fisiológicas y de asistir en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes [31]. La Ingeniería Biomédica es muy amplia y se puede dividir en distintas áreas de desarrollo [31]: Biomecánica, dispositivos prostéticos y órganos artificiales, imagen médica, biomateriales, biotecnología, ingeniería de tejidos, ingeniería neurológica, instrumentación biomédica, bionanotecnología, modelización fisiológica, ingeniería de rehabilitación, informática

médica y bioinformática, ingeniería clínica, biosensores y el análisis médico y biológico.

Estas áreas incluyen [31]:

- Aplicación de sistemas de análisis de ingeniería (modelado fisiológico, simulación y control) a problemas biológicos.
- Detección, medida y monitorización de señales biológicas (por ejemplo, biosensores e instrumentación médica).
- Interpretación diagnóstica mediante técnicas de procesado de señal de los datos bioeléctricos.
- Procedimientos y dispositivos terapéuticos y de rehabilitación.
- Dispositivos para la sustitución o mejora de funciones corporales.
- Análisis computacional de datos de pacientes y toma de decisiones clínicas (por ejemplo, la informática médica y la inteligencia artificial).
- Imagen médica, es decir, la visualización gráfica de detalles anatómicos y funciones fisiológicas.
- Creación de nuevos productos biológicos (por ejemplo la nanotecnología o la ingeniería tisular).
- Desarrollo de nuevos materiales para ser usados en el cuerpo (biomateriales).

La Ingeniería Biomédica, por lo tanto, es una rama interdisciplinar de la ingeniería que abarca investigación, desarrollo, implementación y operación. Un beneficio potencial procedente del uso de ingeniería biomédica es la identificación de problemas y necesidades del sistema sanitario que puedan ser resueltas usando tecnología existente y una metodología ingenieril. En este sentido, la Ingeniería Biomédica puede proporcionar herramientas y técnicas que ayuden a que el sistema sanitario sea más efectivo y eficiente, y así mejorar la calidad de vida.

El trabajo desarrollado en este TFM se podría situar en el marco de la ingeniería clínica, ya que el objetivo final es el desarrollo de una herramienta de ayuda al diagnóstico del SAHS en niños, siendo la base de la misma el procesado de registros biomédicos.

1.2 PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS

El funcionamiento del cuerpo humano se asocia frecuentemente con señales de origen eléctrico, químico o acústico. Estas señales reflejan propiedades de los sistemas biológicos asociados a ellas, y es importante poder extraer su información para poder identificar diferentes patologías de estos sistemas. El proceso de obtener esta información a veces requiere simplemente una inspección sencilla y manual, pero típicamente la complejidad de la señal requiere herramientas de procesado de señal que extraigan información clínica significativa oculta en la señal [32].

El procesado de señales biomédicas es una piedra angular para desarrollar sistemas de diagnóstico que mediante el análisis automatizado ofrezcan ayuda avanzada al médico a la hora de tomar decisiones. Los objetivos principales del procesado de señales biomédicas son los siguientes [32]:

- Reducción de la subjetividad de las medidas manuales. Con sistemas informáticos se cuantifican objetivamente las diferentes características de las señales y se mejora la precisión y reproducibilidad de las medidas.
- Extracción de características, para ayudar a caracterizar y entender la información contenida en la señal. Estos métodos son capaces de extraer información que no se aprecia en una mera inspección visual.
- Reducción del ruido de la señal. Esta etapa permite reducir las deficiencias técnicas de un registro y separar el proceso fisiológico deseado de otros interferentes. Esto es evidente, por ejemplo, en los potenciales evocados, que son parte de las señales del cerebro.
- Compresión de datos, permiten condensar la información clínica contenida en un registro de larga duración mediante distintos algoritmos.
- Modelado matemático de la señal y simulación, que permiten simular señales con modelos expresados en forma de ecuaciones.

Los algoritmos de procesado de señal son diseñados tanto para el diagnóstico, como para la terapia y monitorización clínicas. En el caso del diagnóstico, típicamente el análisis se realiza en tres fases [6]–[29]:

1. Extracción de características. En esta fase se extraen parámetros de las señales biomédicas a analizar. Se suelen aplicar métodos de procesado de distinta naturaleza, como parámetros estadísticos, métodos clásicos del

análisis de Fourier en el dominio de la frecuencia, análisis no lineal, o extracción automática de parámetros clínicos convencionales.

2. Selección de características. En esta fase se aplican distintas metodologías para obtener un subconjunto óptimo de variables que pueda maximizar el potencial diagnóstico. Existen diferentes técnicas de selección de características en función del criterio de búsqueda y de la métrica que determine si el subconjunto es óptimo [33].
3. Clasificación de características. A partir de las características seleccionadas en la anterior fase, se construye un clasificador que evalúa la capacidad diagnóstica del subconjunto. Para ello hay distintas técnicas de aprendizaje automático que construyen para ese clasificador un modelo más general de precisión diagnóstica [34], [35].

1.3 SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS

La Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*, AAP) define el SAHS como un trastorno de la respiración durante el sueño que se caracteriza por obstrucción parcial de la vía aérea superior y/o obstrucción completa intermitente (apneas obstructivas), que interrumpe la ventilación y la arquitectura de sueño normal. Se asocia con síntomas que incluyen ronquidos nocturnos habituales, dificultad de sueño y/o problemas de comportamiento [36].

El SAHS infantil se asocia con importante morbilidad, ya que puede originar retraso del crecimiento y desarrollo, hipertensión pulmonar, alteraciones de la conducta y bajo rendimiento escolar [36]. Se estima que la prevalencia del SAHS infantil se encuentra entre el 1 y el 5% [4]. A pesar de esta alta incidencia, el SAHS es una enfermedad infradiagnosticada [37]. Un diagnóstico y tratamiento temprano pueden mejorar aspectos importantes en el desarrollo de un niño, como el potencial cognitivo y social de los niños y el rendimiento escolar [4].

En cuanto al diagnóstico del SAHS, la técnica diagnóstica de referencia es la PSG nocturna [36]. En ella se registran variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias para la detección de los episodios de apnea e hipopnea y calcular el Índice de Apnea-Hipopnea (*Apnea-Hypopnea Index*, AHI) por hora de sueño, que es el parámetro en el que, de forma general, se basa el diagnóstico final [1].

Se considera apnea obstructiva cuando hay ausencia de flujo aéreo durante al menos dos ciclos respiratorios asociada con un movimiento paradójico del pecho y el abdomen [38]. La *International Classification of Sleep Disorders* considera por consenso el diagnóstico del SAHS en niños cuando hay uno o más eventos respiratorios por

hora de sueño [1], [39]. Siguiendo estas pautas, algunos estudios realizan una clasificación del grado de padecimiento de la enfermedad en función del valor del AHI, asociando un AHI menor que 1 al no padecimiento de SAHS, un AHI entre 1 y 5 con un SAHS leve, un AHI entre 5 y 10 con un SAHS moderado y un SAHS mayor que 10 con un SAHS grave [1], [39]. Sin embargo, el Grupo de Consenso Español de Síndrome de Apneas/Hipopneas durante el sueño acepta un índice de apneas obstructivas entre 1 y 3 como línea de corte de normalidad. Siguiendo estas recomendaciones, en algunos estudios se ha considerado a un niño como SAHS positivo cuando el AHI es igual o superior a 3 [1,24].

Este estudio está enfocado a la detección de SAHS moderado-severo, por lo tanto se ha considerado como SAHS positivos a aquellos con un AHI igual o superior que 5, y el grupo de SAHS negativos ha sido conformado por aquellos sujetos con un AHI inferior a 5. La elección de un valor AHI igual a 5 como punto de corte viene justificada por estudios que recomiendan el tratamiento a estos niños, ya que se ha observado que los mayores beneficios tras la adenoamigdalectomía los presentan los niños con AHI mayor o igual a 5 [40].

A la hora de realizar un tratamiento del SAHS, este dependerá de la alteración predominante y de las variables que cuantifican el grado de severidad de la enfermedad. El tratamiento incluye desde medidas no invasivas como la pérdida de peso hasta tratamientos quirúrgicos como la adenoamigdalectomía [1].

1.4 PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS PARA EL SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS

Hay varios estudios que aplican técnicas de procesado de señales biomédicas en la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños. Las señales analizadas en estos estudios son, principalmente, el ECG, la PPG, el FA y la señal de SpO₂ [6]–[29]. Estos estudios aplican distintas técnicas de procesado de señal para extraer características de las señales biomédicas, aplicando algoritmos diseñados específicamente para esas señales y otras técnicas de procesado de señal comunes a todos los registros biomédicos como el análisis en el dominio de la frecuencia y el análisis no lineal.

A partir de estas características se obtiene la capacidad diagnóstica de estas señales. Para ello, en la mayoría de estos estudios se usan técnicas de aprendizaje automático como la selección y la clasificación de características, que permiten mejorar el rendimiento diagnóstico de las características tomadas individualmente. Los resultados de estos estudios muestran la utilidad de la ingeniería biomédica y, concretamente, del procesado de señal en el diagnóstico del SAHS en niños.

1.5 ESTRUCTURA

La memoria de este TFM ha sido estructurada de acuerdo a la práctica habitual en investigaciones relacionadas con análisis de registros biomédicos. Este tipo de estructura es similar a la presente en muchos artículos publicados en revistas indexadas y en congresos científicos.

En este primer capítulo del TFM se ha presentado cuál es el problema a abordar, detallando las motivaciones que han dado lugar a su propuesta. Para intentar resolverlo, se han introducido la Ingeniería Biomédica que es el contexto en el que se sitúa y el procesado de señales biomédicas en el que se basa la metodología de este trabajo. Se ha mostrado el escenario en el que se desarrolla la enfermedad del SAHS en niños, introduciendo los aspectos más relevantes de la patología, indicando su prevalencia, lo costoso que es su diagnóstico y la necesidad de métodos alternativos de detección. Por último, se han descrito brevemente como se ha aplicado en situaciones similares el procesado de señal para diagnosticar el SAHS.

En el *Capítulo II* se detallan las hipótesis de las que parte el estudio y los objetivos del mismo.

En el *Capítulo III* se describen los aspectos médicos del SAHS. En primer lugar se explican los conceptos clave para entender la enfermedad. A continuación, se describen las afecciones relacionadas con el padecimiento de SAHS. Posteriormente se trata su diagnóstico, comenzando por el método estándar y terminando por la oximetría nocturna, que supone una de las principales alternativas a la realización de la PSG. Finalmente, se explican brevemente las técnicas de tratamiento y el estado del arte de su diagnóstico mediante el procesado de señales biomédicas.

En el *Capítulo IV* se detallan las características del grupo de población bajo estudio, del equipo empleado para la adquisición de registros, de la señal de SpO₂ y de la subdivisión de la base de datos en entrenamiento y test.

Los métodos aplicados en el estudio se presentan en el *Capítulo V*. Se profundiza en las técnicas espectrales, basadas en la transformada de Fourier, en las técnicas no lineales, derivadas de la Teoría del Caos, y en el análisis con momentos estadísticos e índices de oximetría clásicos. También se explican los principios fundamentales de la selección de características bidireccional por pasos, de la selección con el método FCBF y de la clasificación mediante LDA, LR y MLP, así como del análisis estadístico realizado para comprobar si hay diferencias significativas entre poblaciones y validar los resultados obtenidos.

Los resultados alcanzados al aplicar los métodos presentados en el *Capítulo V* sobre la señal de SpO₂ son mostrados en el *Capítulo VI*. Primero se explica cómo se configuran dichos métodos y optimizan los parámetros de entrada de estos en el grupo de entrenamiento y, a continuación, se presentan los resultados correspondientes a las características individuales, a la selección de características y a los clasificadores en el conjunto de test.

En el *Capítulo VII* se realiza la discusión de los resultados obtenidos. Se reflexiona sobre los resultados obtenidos, se realiza una comparación de dichos resultados con los encontrados en estudios de otros autores similares al realizado en este TFM, y se exponen las limitaciones presentes en el estudio desarrollado.

Las principales conclusiones extraídas durante la realización de este TFM, las contribuciones realizadas a la ayuda al diagnóstico del SAHS y las líneas de investigación futuras son recogidas en el *Capítulo VIII*.

Capítulo II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La PSG, prueba estándar de diagnóstico del SAHS, presenta una serie de limitaciones en cuanto al tiempo de espera, coste, complejidad, confort de los pacientes y validación de sus criterios. Estas limitaciones han supuesto el estudio de alternativas diagnósticas encaminadas a realizar el procesado automático de un conjunto pequeño de señales biomédicas. En este sentido, el empleo de un único canal de los utilizados en la PSG (ECG, SpO₂, PPG, etc.) es la situación ideal. En el presente estudio se trabaja bajo la hipótesis de que la señal de SpO₂ contiene información relevante para el diagnóstico del SAHS.

Cabe suponer que la aplicación de métodos de diferente naturaleza podría proporcionar información complementaria. De este modo, se ha supuesto que con la extracción de características de distinto tipo aumentaría la utilidad de la señal de SpO₂ en el diagnóstico del SAHS y se han obtenido características aplicando métodos procedentes de diferentes enfoques dentro del área de procesado de la señal: parámetros estadísticos, índices de oximetría convencionales, características espectrales y parámetros no lineales. Además, se han aplicado distintas metodologías de selección de características bajo la hipótesis de que un subconjunto óptimo que sintetizara toda la información relevante de la señal junto con el empleo de un clasificador podría maximizar el rendimiento diagnóstico de la información extraída de la señal de SpO₂.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo principal de este TFM es evaluar la capacidad diagnóstica de la señal de SpO₂ a la hora de diferenciar entre niños SAHS positivos y niños SAHS negativos, mediante la aplicación de técnicas de procesado de señal. Para alcanzar este objetivo principal, se han planteado los siguientes objetivos intermedios:

1. Estudiar la enfermedad del SAHS en niños: causas, manifestaciones, diagnóstico y tratamiento.
2. Realizar una revisión del estado del arte de los métodos de procesado de señal como ayuda al diagnóstico del SAHS en niños.

3. Estudiar la señal de SpO₂ y describir sus características más relevantes en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia.
4. Extraer características individuales de los registros de SpO₂. Implementación de parámetros estadísticos, índices de oximetría clásicos, técnicas de análisis espectral convencional y técnicas de análisis no lineal.
5. Obtener el subconjunto óptimo de características mediante la selección de características bidireccional por pasos y el FCBF.
6. Construcción de los modelos LDA y LR y de la red neuronal MLP a partir de los subconjuntos obtenidos por los distintos métodos de selección.
7. Realizar un análisis estadístico de los resultados obtenidos para evaluar la capacidad diagnóstica de las características individuales y de los clasificadores LDA, LR y MLP.
8. Discutir los resultados obtenidos y comparar el rendimiento de la metodología propuesta con el alcanzado por estudios similares encontrados en la literatura.
9. Extraer conclusiones del trabajo desarrollado.

Capítulo III: SÍNDROME DE LA APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN NIÑOS

Para empezar a comprender la enfermedad, se describirán en primer lugar algunos conceptos claves del SAHS. Una vez expuestos los términos más relevantes del SAHS, se explican algunas afecciones relacionadas. A continuación, se expone el problema del diagnóstico del SAHS. Se describe la PSG nocturna, el método estándar de diagnóstico de la enfermedad, así como la oximetría nocturna, una alternativa fiable a la PSG en los últimos tiempos.

Después, se aborda el tratamiento de la enfermedad. Para ello se describen los distintos tipos de tratamientos aplicados, que variarán según las causas y el grado de severidad de la enfermedad. Finalmente, se muestra el estado del arte del uso de técnicas de procesado de señal en la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños.

3.1 CONCEPTOS CLAVE DEL SAHS

El SAHS en la infancia es un trastorno respiratorio del sueño, caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/u obstrucción intermitente completa que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones del mismo [1].

El signo más característico del SAHS es la aparición de eventos de apnea y de eventos de hipopnea durante el sueño en los pacientes. No ha habido consenso en la definición exacta de dichos eventos hasta el año 2007 [1], cuando se publicó la primera versión del manual de referencia por parte de la AASM con la metodología adecuada para la recogida de los parámetros fisiológicos asociados al sueño en niños [41]. La última versión de este manual, fechada en el año 2012, recoge las definiciones de los conceptos más importantes relacionados con la enfermedad. Las definiciones y términos incluidos en dicho manual han sido utilizados mayoritariamente por la comunidad científica especializada durante los últimos años y, por tanto, son los que se han seguido en el presente estudio.

Tanto en las prácticas clínicas desarrolladas de manera previa al procesado de los registros, como en el resto de la metodología empleada en el presente estudio, se han tenido en cuenta los criterios para la identificación de los siguientes términos [41]:

- **Evento de Apnea Obstruktiva**
 - I. Duración del evento equivalente a dos ciclos respiratorios.

- II. El evento se asocia a la caída de la amplitud de la señal del termopar o termistor igual o superior al 90% durante más del 90% total del evento, comparada con el nivel basal.
 - III. Persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el periodo de descenso del flujo oronasal.
 - IV. Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal.
- **Evento de Apnea Central**
 - I. Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante todo el evento.
 - II. Uno de los siguientes criterios:
 - 1. Duración del evento durante al menos 20 segundos.
 - 2. Duración del evento al menos el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios y asociado con arousal, despertar o desaturación igual o superior al 3%.
 - 3. Apnea central equivalente a dos ciclos respiratorios pero menor de 20 segundos que sigue a ronquido, suspiro, evento respiratorio o arousal no debe ser codificada, salvo que cause arousal, despertar o desaturación igual o superior al 3%
- **Evento de Apnea Mixta**
 - I. Duración del evento equivalente a dos ciclos respiratorios.
 - II. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termopar o termistor igual o superior al 90% comparada con el nivel basal.
 - III. Ausencia de esfuerzo inspiratorio en la primera parte del evento seguido de resolución del esfuerzo inspiratorio antes del final del evento.
- **Evento de Hipopnea.**
 - I. Descenso en la amplitud de la señal de cánula nasal o de señal alternativa igual o superior al 50% comparada con la amplitud basal.
 - II. Duración: al menos el tiempo equivalente a dos ciclos respiratorios.
 - III. La caída en la amplitud de la cánula nasal debe durar al menos el 90% de todo el evento respiratorio comparado con la amplitud procedente del evento.
 - IV. El evento está asociado con un arousal, despertar o desaturación igual o superior al 3%.

Índice de Apnea-Hipopnea (Apnea Hypopnea Index, AHI). El AHI es el parámetro usado en la práctica clínica para determinar si un paciente padece o no SAHS. Se calcula como el número total de eventos de apnea e hipopnea por hora de sueño. La *International Classification of Sleep Disorders* considera por consenso el diagnóstico del SAHS en niños cuando hay uno o más eventos respiratorios por

hora de sueño [4]. Siguiendo estas pautas, algunos estudios realizan una clasificación del grado de padecimiento de la enfermedad en función del valor del AHI, asociando un AHI menor que 1 al no padecimiento de SAHS, un AHI entre 1 y 5 con un SAHS leve, un AHI entre 5 y 10 con un SAHS moderado y un SAHS mayor que 10 con un SAHS grave [1], [39]. Este estudio está enfocado a la detección de SAHS moderado-severo, por lo tanto se ha considerado como SAHS positivos a aquellos con un AHI igual o superior que 5, y el grupo de SAHS negativos ha sido conformado por aquellos sujetos con un AHI inferior a 5. La elección de un valor AHI igual a 5 como punto de corte viene justificada por estudios que recomiendan el tratamiento a estos niños, ya que se ha observado que los mayores beneficios tras la adenoamigdalectomía los presentan los niños con AHI mayor o igual a 5 [40].

3.2 AFECCIONES RELACIONADAS

El SAHS es un cuadro comórbido de diferentes trastornos crónicos en la infancia, algunos de ellos muy prevalentes [1]. Los trastornos comórbidos del SAHS se pueden dividir en tres categorías principales: morbilidad cardiovascular, morbilidad neuroconductual y retraso del crecimiento [37].

Morbilidad cardiovascular

El aumento de la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en la población infantil contribuye a un incremento de la incidencia del SAHS en los niños, y, de forma directa e indirecta, del riesgo vascular. Algunos estudios señalan que hasta un 50 % de los niños remitidos para valoración por sospecha de SAHS presenta obesidad [1].

La hipoxia intermitente secundaria a cada evento respiratorio y la obstrucción de las vías aéreas superiores provocan una serie de fenómenos que son causantes de las complicaciones cardiovasculares: incremento de la actividad simpática, disfunción endotelial, generación de radicales libres e incremento de la presión de la arteria pulmonar con disfunción cardíaca derecha [1].

El daño que puedan provocar estos accidentes cardiovasculares a los órganos está determinado, fundamentalmente, por la gravedad del SAHS y es posible que este trastorno, iniciado en la etapa infantil, sea el detonante de una cascada de eventos que determinen un inicio más precoz de algunos fenómenos que normalmente aparecerían en la edad adulta. El reconocimiento temprano de la existencia de SAHS evitaría estas consecuencias y la eventual mortalidad en algunos casos [1].

Morbilidad neuroconductual

Se han encontrado relaciones significativas entre el grado de alteración durante el sueño y la magnitud de los cambios conductuales. La hiperactividad e inatención durante el día se asocian con un sueño no reparador y, de manera inversa, una mejoría en los patrones de sueño conlleva una mejoría de la conducta [42].

Las principales consecuencias cognitivo conductuales asociadas al SAHS son la inatención, la hiperactividad, un incremento en la agresividad, la irritabilidad, problemas emocionales y con los compañeros, quejas de carácter somático y la excesiva somnolencia diurna [43].

En cuanto a la excesiva somnolencia diurna (ESD), en algunos estudios se observa un acortamiento de la latencia de sueño en los niños. Sin embargo, la ESD es infrecuente y tiende a desarrollarse en los casos más intensos o en los pacientes obesos. La probabilidad de ESD en los niños obesos es mayor que en los no obesos, sea cual sea el nivel de severidad del SAHS [1].

Retraso del crecimiento

Una de las consecuencias más conocidas del SAHS infantil es el alto riesgo de retraso en el crecimiento de los niños que lo padecen [37]. No obstante, la incidencia de este problema no ha sido evaluada de manera sistemática y ha cambiado claramente en los últimos años. Hoy en día se considera que menos del 5% de los pacientes de SAHS presenta retraso ponderoestatural [1]. Además, los mecanismos subyacentes en el retraso en el crecimiento no están plenamente definidos. Es posible que la disfagia debida al alargamiento de las amígdalas y adenoides tenga relación en un número reducido de casos, y que la reducción del apetito debida a cambios en la agudeza olfativa pueda contribuir también en algunos casos [37].

De todos modos, ha sido estipulado que el incremento en el esfuerzo respiratorio durante el sueño conduce a un incremento en el gasto metabólico y la contribución al aumento de peso en estos niños, ya que el tratamiento de SAHS está asociado con reducciones en el gasto inherente de energía, con aumento de peso [37]. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar las alteraciones del crecimiento en el SAHS, entre los que se encuentran la disminución de niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1, sus proteínas de unión e incluso la liberación de la hormona del crecimiento [43].

3.3 DIAGNÓSTICO DEL SAHS

La prueba estándar para el diagnóstico del SAHS infantil es la PSG nocturna. La PSG nocturna consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y de sueño espontáneo, no inducido farmacológicamente, mediante el registro de:

- Variables neurofisiológicas: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG) tibial y submentoniano. Permite la valoración de los estados del sueño y la arquitectura del sueño.

- Variables cardiorrespiratorias con registro de:
 - I. Flujo aéreo (FA) oro-nasal: para la valoración de eventos respiratorios: apneas, hipopneas y limitaciones al flujo, mediante termosensores (termopar/termistor) o cánulas nasales.
 - II. Esfuerzo respiratorio: para la clasificación de los eventos respiratorios en centrales, obstructivos o mixtos mediante bandas piezoeléctricas torácicas y abdominales o pletismografía de impedancia.
 - III. Valoración del intercambio gaseoso: saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO₂) y medida del CO₂ espirado o transcutáneo.
 - IV. Frecuencia de pulso.
 - V. Ronquido.
 - VI. Posición corporal: permite el análisis de la ocurrencia de eventos respiratorios en relación con la posición corporal.
 - VII. Electrocardiograma (ECG).

Del estudio de estos registros polisomnográficos se extrae el AHI, en base al cual se determinará si el paciente padece o no SAHS y, si lo padece, en qué grado.

Dada la edad de los pacientes, se requiere un entorno específico adecuado y adaptarse al horario de los niños, requiriendo además personal entrenado tanto en la realización de la técnica como en su interpretación [1]. Además, la PSG no está disponible en todos los hospitales y requiere largos tiempos de espera [2]. Asimismo, los padres y sus hijos pequeños sin conocimientos sobre los trastornos del sueño a menudo dudan de si pasar una noche en un laboratorio del sueño, que no es un entorno familiar para el niño.

Estas limitaciones presentes en la PSG y la prevalencia de la enfermedad, han llevado a la búsqueda de herramientas diagnósticas alternativas para la evaluación de pacientes sospechosos de SAHS [3]. En las directrices de la Academia Estadounidense de Pediatría, se recomienda realizar test alternativos diagnósticos si la PSG no está disponible.

Una alternativa es realizar la PSG en el domicilio sin supervisión, con la que se han obtenido resultados que no presentan diferencias estadísticas significativas con respecto a los resultados alcanzados con la PSG en la unidad del sueño del hospital [44].

Otra herramienta diagnóstica alternativa es la poligrafía respiratoria (PR), que en adultos está aceptada como método de diagnóstico del SAHS, pero en niños no está adecuadamente validada. La PR está diseñada para su realización en el domicilio durante la noche, y típicamente incluye la medida de variables cardiorrespiratorias pero no de variables neurofisiológicas. Los polígrafos deben registrar: flujo oronasal, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno por pulsioximetría, posición corporal,

ronquido y frecuencia cardíaca, incorporando en ocasiones el electromiograma tibial [1].

La oximetría es otro de los métodos alternativos de diagnóstico del SAHS [4]. Los equipos de oximetría registran un menor número de señales para reducir la complejidad de la prueba. Estas señales son la SpO₂ y la frecuencia de pulso [5]. Con los registros de SpO₂ con tres o más desaturaciones por debajo del 90% se ha obtenido un valor predictivo positivo del 97% para la detección del SAHS en niños [4]. Por lo tanto, el desarrollo de un método de detección del SAHS mediante oximetría refleja la severidad de la enfermedad y puede ser usado por personal médico especializado para priorizar los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico mediante adenoamigdalectomía [2].

3.4 TRATAMIENTO

El tratamiento del SAHS no tiene porqué ser único para todos los pacientes. Se trata de una serie de actuaciones que pueden complementarse en función de cada caso concreto.

Tratamiento quirúrgico

Tradicionalmente, el tratamiento de elección para los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en el niño es la adenoamigdalectomía, un tratamiento de tipo quirúrgico. La adenoamigdalectomía consigue la normalización del cuadro respiratorio nocturno, de la sintomatología diurna y la reversión en muchos casos de las complicaciones cardiovasculares, alteraciones neurocognitivas, retraso en el crecimiento y enuresis [1].

La eficacia de la adenoamigdalectomía es de aproximadamente el 78% de los casos de SAHS infantil [45], [46]; sin embargo esta eficacia es variable en los estudios publicados. En este sentido, un estudio multicéntrico reciente ha encontrado que la tasa de curación es de solo un 27.2% [47].

En cuanto al seguimiento del tratamiento, todos los niños deben reevaluarse clínicamente después de la cirugía, debiéndose realizar un estudio de sueño (PSG o PR) posquirúrgico en los niños que fueran SAHS graves en el preoperatorio, o cuando persistan factores de riesgo o síntomas de SAHS [1].

También hay otros procedimientos quirúrgicos, como la septoplastia, la uvulofaringopalatoplastia, glosopexia y cirugía maxilomandibular, que se realizan con poca frecuencia pero pueden estar indicados en casos seleccionados [1].

Presión positiva en la vía aérea superior

La presión positiva continua en la vía aérea superior (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) constituye la segunda línea de tratamiento del SAHS en la infancia

[48], ya que la mayoría de los niños con SAHS mejora con la adenoamigdalectomía, quedando un pequeño grupo de pacientes que requerirán tratamientos adicionales o en los que el CPAP será la primera opción. Generalmente, suelen ser niños con obesidad, alteraciones craneofaciales o enfermedades neuromusculares añadidas a la hipertrofia adenoamigdalar o sin hipertrofia adenoamigdalar [1].

El sistema genera constantemente un flujo y transmite una presión a la vía aérea superior, evitando su colapso tanto estático (apneas) como dinámico (hipopneas) durante el sueño. La CPAP corrige las apneas obstructivas, mixtas y en ocasiones las centrales, elimina las hipopneas y suprime el ronquido. Evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos (arousal) secundarios a los eventos respiratorios y normaliza la arquitectura del sueño. La CPAP no es un tratamiento curativo, lo cual implica que su aplicación debe ser continuada [1].

La presión óptima en los pacientes con SAHS es la mínima presión que más efectivamente previene las consecuencias adversas del SAHS; al mismo tiempo que cause menor discomfort y menor riesgo de complicaciones. Para ello se requieren estudios de titulación de presión de CPAP con el objetivo de encontrar la presión adecuada que normalice la respiración y el sueño fisiológico [49]. Este tratamiento debe ser supervisado periódicamente, debido a que los requerimientos en presión y ajuste de la mascarilla cambian con el crecimiento y desarrollo del niño [1].

Oxigenoterapia

Los estudios que han evaluado el efecto del tratamiento con oxígeno en niños con SAHS demuestran mejoría de la saturación de oxígeno pero no se observa en ellos modificación ni en el número ni en la duración de las apneas obstructivas. En cambio, en algunos individuos se observaba aumento de los niveles de CO₂ con el suplemento de oxígeno; por ello no se debe administrar oxígeno a los niños con SAHS si no es asociado a monitorización cardiorrespiratoria o en presencia de soporte ventilatorio [1].

Tratamiento conservador

En todo niño obeso, la dieta es una de las primeras medidas terapéuticas, aunque, al igual que en el adulto, la pérdida de peso y la terapia posicional, es poco efectiva. Aunque la mayoría de los adultos con SAHS son obesos, los niños con SAHS frecuentemente presentan peso normal o incluso fracaso de crecimiento. Sin embargo, la obesidad puede aumentar el riesgo de SAHS en los niños [1]. Por lo tanto, en niños obesos con SAHS siempre es necesario indicar tratamiento dietético y pérdida ponderal, aunque incluso en niños obesos con hipertrofia adenoamigdalar, la primera opción de tratamiento es la adenoamigdalectomía [50].

Tratamiento farmacológico

La inflamación de la mucosa nasal está presente en los niños con SAHS, en los cuales la causa más frecuente del SAHS es la hipertrofia adenoamigdalar. El tratamiento de las rinitis alérgicas se realiza con corticoides tópicos nasales,

objetivándose una disminución de la inflamación de la mucosa [1]. El tratamiento con corticoides tópicos sobre la hipertrofia adenoidea produce mejoría de los síntomas de obstrucción nasal en niños con hipertrofia adenoidea moderada-grave y disminución del tamaño adenoideo [51]. Por tanto, los corticoides tópicos nasales pueden ser un tratamiento en niños con SAHS leve, con hipertrofia adenoidea moderada-grave y predominancia de síntomas nasales. Sin embargo, los efectos a largo plazo aún no son conocidos [1].

Tratamiento ortodóntico

El tratamiento ortodóntico puede ser útil en el tratamiento de los niños con anomalías craneofaciales que constituyan factores de riesgo del SAHS [52]. Aunque los tratamientos ortopédicos no obtienen resultados inmediatos, su utilización en edades tempranas puede mejorar el desarrollo de las características craneofaciales y, por tanto, disminuir el riesgo de desarrollar SAHS en edad adulta [1]. Ante un niño con SAHS es necesaria una adecuada exploración esquelética y, en caso de presencia de anomalías esqueléticas craneofaciales, considerar la opción de tratamiento ortodóntico-ortopédico [1].

3.5 ESTADO DEL ARTE: PROCESADO DE SEÑAL

Se han encontrado distintos estudios centrados en el diagnóstico del SAHS en niños mediante distintas metodologías de procesado de señal [6]–[29]. Algunos trabajos analizan la señal de SpO₂, como en este estudio, mientras que otras investigaciones se centran también en otras señales de la PSG, como el ECG, la PPG y el FA.

En primer lugar, hay estudios que aplican técnicas de procesado de señal sobre el ECG para poder diagnosticar el SAHS en niños [6]–[10]. En estos estudios lo que se hace es extraer alguna característica de los registros del ECG. En la mayor parte de estos trabajos, se identifican los complejos QRS y el intervalo RR, y a partir de ellos se hallan características en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia o mediante análisis no lineal.

Dentro de estos estudios, es especialmente interesante el trabajo desarrollado por *Shouldice et ál* [6], que aplica técnicas de extracción de características temporales y espectrales y un clasificador, el análisis discriminante cuadrático (*Quadratic Discriminant Analysis*, QDA), obteniendo una precisión del 88% (sensibilidad 85.7 % y especificidad 90.9 %). También es relevante el estudio realizado por *Deng et ál* [7], que extrae la señal HRV y aplica técnicas de procesado de señal para extraer características espectrales y no lineales, obteniendo como resultados una sensibilidad del 81.3 % una especificidad del 72.2% y un área bajo la curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) de 0.802. Destaca también el trabajo realizado por *Pu et ál* [8] que extrae características cardiorrespiratorias y alcanza una sensibilidad del 89% y una especificidad el 96%. El resto de estudios no proporcionan resultados de precisión diagnóstica de las características extraídas del ECG [9], [10], que son de índole temporal y espectral.

Otros estudios analizan la señal PPG [11]–[15], extrayendo características temporales y espectrales de estas señales, alcanzando el mejor de estos estudios, desarrollado por *Lázaro et ál* una sensibilidad del 100%, una especificidad del 71.4% y una precisión del 86.7 % [11].

En último lugar, se tienen varios estudios que analizan la señal de SpO₂ para diagnosticar el SAHS en niños [16]–[29]. Principalmente, estos estudios se basan en la extracción de características en el dominio del tiempo como la SpO₂ promedio y la SpO₂ mínima y el índice de desaturación de oxígeno (*Oxygen Desaturation Index*, ODI), que se obtiene al dividir el número de caídas de la señal de SpO₂ por debajo de un determinado umbral entre el tiempo total registrado [16]–[29]. También se han tenido en cuenta características procedentes del análisis espectral [24], [25], [27]–[29], características procedentes del análisis no lineal [26]–[29] y características clínicas y procedentes de otras señales de la PSG [17]–[23], [29].

Dentro de estos estudios son relevantes aquellos que aplican técnicas de procesamiento de señal para extraer características adicionales [17], [22], [24], [26]–[29]. El resto de estudios no usan características de la señal de SpO₂ extraídas de forma automática, aunque algunos sí que aplican técnicas de procesamiento de señal en la fase de clasificación [19], [20]. En este conjunto de estudios relevantes, son especialmente interesantes aquellos que usan un gran número de técnicas de extracción de características y asimismo realizan selección y/o clasificación de características [24]–[29].

El más destacado de estos estudios es el realizado por *Álvarez et ál* [28] puesto que emplea características temporales, espectrales y no lineales de la señal de SpO₂ y realiza selección de características y hace uso de diferentes clasificadores, obteniendo una sensibilidad del 71.4%, una especificidad del 100% y una precisión del 88.57%. En los trabajos desarrollados por *Gutiérrez-Tobal et ál* [24] y *Garde et ál* [25] también aplican técnicas de procesamiento de señal para extraer características espectrales y aplicar un clasificador automático para diagnosticar el SAHS. Obtienen como mejores resultados una sensibilidad, especificidad y precisión del 70.4%, 96.2% y 85.8% en el primer caso [24] y del 80%, 94.7% y 88% en el segundo caso [25]. Mientras que en las investigaciones desarrolladas por *Álvarez et ál* [26], [27] se aplican técnicas de análisis temporal, espectral y/o no lineal junto con algoritmos de selección y/o clasificación. En ambos estudios se obtiene una sensibilidad, especificidad y precisión del 80.8%, 79.2% y 80%.

Por otro lado, los estudios desarrollados por *Cohen et ál* [22], *Garde et ál* [29] y *Gutiérrez-Tobal et ál* [16], [23] realizan el análisis conjunto del ECG y la señal de SpO₂, de la variabilidad de la frecuencia de pulso (*Pulse Rate Variability*, PRV) y del FA y la señal de SpO₂, respectivamente. Para ello aplican algunas de las metodologías de procesamiento de señal comentadas anteriormente. A partir de características espectrales extraídas del FA y el ODI obtenido de la señal de SpO₂ junto con el empleo de un clasificador, se ha alcanzado una sensibilidad del 85.9 %, una especificidad del 87.4% y una precisión del 86.3 %.

Finalmente, es importante destacar que todos los estudios encontrados usan bases de datos de menor tamaño a la del estudio actual. Este aspecto aporta especial relevancia al presente trabajo, que pretende aplicar una gran variedad de metodologías de procesado de señal con una base de datos grande para obtener resultados que puedan ser generalizables al análisis de cualquier otra base de datos.

Capítulo IV: SUJETOS Y SEÑALES

En este capítulo se presentan y describen tanto las características más relevantes de la población bajo estudio como el tipo de señales que se han analizado. En primer lugar se explica el origen de la base de datos de registros que se ha utilizado. A continuación se explica la polisomnografía llevada a cabo a los sujetos incluidos en el estudio y se presentan las características más relevantes de estos, y de la señal de SpO₂. Finalmente, se detalla la división en entrenamiento y test llevada a cabo en el análisis.

4.1 POBLACIÓN BAJO ESTUDIO

En este trabajo se han analizado registros de SpO₂ correspondientes a 981 sujetos (602 niños y 379 niñas) procedentes de la polisomnografía de la unidad del sueño para niños del Comer Children's Hospital de la Universidad de Chicago. La tabla 4.1 recoge los datos socio demográficos y clínicos de esta población. Todos los sujetos habían sido remitidos por sospecha clínica de SAHS al Hospital. La muestra se compone de niños de ambos sexos de 0 a 13 años, y en todos los casos se obtuvo el consentimiento para la realización del estudio, que fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Chicago.

4.2 POLISOMNOGRAFÍA

La PSG, que es el método estándar de diagnóstico del SAHS, se efectuó en el laboratorio de sueño de forma simultánea y vigilada entre las 22.00 y 08.00 h del día siguiente. Para la PSG nocturna, se monitorizó el sueño de los niños con el sistema polisomnográfico digital PolySmith (Nihon Kohden America Inc., CA, USA).

Se utilizaron los criterios de la AASM para cuantificar el sueño y los eventos cardiorrespiratorios y obtener el AHI. Se definió la apnea como el cese del flujo oronasal durante al menos dos ciclos respiratorios, con mantenimiento del esfuerzo toracicoabdominal (apnea obstructiva) o sin éste (apnea central). La hipopnea se definió como un descenso de al menos el 30% en la amplitud del flujo oronasal medido mediante termistor, durante al menos 2 ciclos respiratorios, con mantenimiento del esfuerzo respiratorio, asociado a una desaturación de al menos el 3% y/o a la presencia de un microdespertar [38], [53]. Se consideró como diagnóstico positivo de SAHS moderado-severo un AHI por hora de sueño igual o superior a 5 e/h. Todos los registros fueron salvados y almacenados en archivos independientes para su posterior análisis.

En base al diagnóstico de la PSG, se diagnosticaron 398 niños SAHS positivo y 583 casos SAHS negativo. La mediana de la edad de los sujetos que se han empleado en el estudio es de 6 [6] años (mediana [rango intercuartil]) y su índice de masa corporal

(*Body Mass Index*, BMI) de 17.85 [6.09]. Se puede ver en la Tabla 4.1 que tanto el BMI como la edad están pareados entre los dos grupos. Es importante que el BMI sea parecido en ambos grupos ya que la obesidad es un factor de riesgo del SAHS que, de no ser similar en ambos conjuntos de sujetos, podría condicionar los resultados obtenidos en el estudio [1].

El 61% de los sujetos del estudio (602) son niños, por un 39% (379) de niñas. A diferencia de en adultos, en niños no se encuentran diferencias en la prevalencia del SAHS entre sexos [54]. Lógicamente, el AHI de los sujetos con diagnóstico SAHS positivo es mayor que el de los que tienen un diagnóstico SAHS negativo. El valor de los primeros tiene una mediana de 11.17 eventos por hora, mientras que los segundos tienen un AHI con una mediana de 1.77 eventos/hora.

4.2.1 Señal de saturación de oxígeno en sangre.

La SpO_2 expresa la cantidad de oxígeno que se combina con la hemoglobina, dando lugar a la oxihemoglobina, que es quién transporta el oxígeno en sangre hacia los tejidos. Al medir la saturación de oxígeno, no se mide la cantidad de oxígeno en sangre o el oxígeno que llega a los tejidos, sino la cantidad de oxígeno combinado con la hemoglobina respecto a la hemoglobina presente en la sangre, por eso lo que se obtiene es una medida relativa, un porcentaje, y no una medida absoluta [55].

El principio de funcionamiento de los sensores de saturación consiste en que el color de la sangre varía dependiendo de lo saturada de oxígeno que se encuentre, debido a las propiedades ópticas de las moléculas de hemoglobina. Cuando una molécula de hemoglobina libera oxígeno pierde su color rosado, adquiriendo un tono más azulado y dejando pasar menos luz roja. Los oxímetros aprovechan este fenómeno y determinan la saturación de oxígeno midiendo espectrofotométricamente el grado de azules de la sangre arterial, expresándolo en términos de saturación. [55].

Para conseguir esto, los sensores contienen un par de emisores de luz a diferentes longitudes de onda y un único receptor. En una de las longitudes de onda emitidas la absorción es muy dependiente de la saturación de oxígeno, mientras que en la otra, la absorción teóricamente no varía con la SpO_2 pero sí con la cantidad de sangre y, por lo tanto, variará con el pulso. La primera de las longitudes de onda, la dependiente de la saturación, se suele fijar en el entorno del rojo del espectro visible, generalmente en 660nm, mientras que la segunda se suele situar en el rango del infrarrojo, generalmente a 940nm [55]. La configuración más común consiste en situar dos diodos LED de estas longitudes de onda a un lado del dedo índice y sensores sensibles a dichas longitudes en el lado opuesto [56].

Por lo tanto se detectarán dos señales, una que varía con el pulso y con la saturación, y otra que varía solamente con el pulso, de manera que es posible modular la primera de ellas mediante la segunda y obtener de esta forma una lectura permanente de la SpO_2 . Es por ello que los equipos de oximetría se denominan en

algunos textos pulsioxímetros u oxímetros de pulso, y la técnica de medida de la saturación pulsioximetría [55] .

Los registros de SpO₂ analizados fueron adquiridos durante la PSG, algunos a una frecuencia de muestreo de 25 Hz (298), otros a una frecuencia de muestreo de 200 Hz (529) y otros a una frecuencia de muestreo de 500 Hz (154). Durante la etapa de preprocesado se eliminaron los artefactos y se diezmaron las señales de frecuencia de muestreo mayor a 25 Hz para tener todos los registros a la misma frecuencia de muestreo. Los valores de SpO₂ iguales a 0 y las diferencias entre muestras consecutivas de SpO₂ mayores al 4% fueron consideradas como artefactos [57].

Un sujeto normal se caracteriza por presentar una saturación constante, en torno al 96%, mientras que los sujetos con trastornos respiratorios presentan desaturaciones que producen mínimos en torno al $65.9 \pm 22.6\%$ (media \pm desviación típica) [5]. En las Figuras 4.1 (a) – (c) se muestran 3 ejemplos típicos de registros nocturnos de SpO₂.

TABLA 4.1 Datos demográficos y clínicos de la población bajo estudio.

	Todos los sujetos	SAHS positivos	SAHS negativos	p-valor
Sujetos	981	398	593	-
Edad (años)	6[6]	5[6]	6[5]	1.42 e-08
Niños (%)	61.37	61.06	61.58	0.87
BMI (kg/m ²)	17.85[6.09]	18.44[7.61]	17.64[5.45]	0.03
AHI (e/h)	-	11.17[13.76]	1.77[2.26]	3.47 e-156

4.3 ENTRENAMIENTO Y TEST

El objetivo de este TFM es realizar un sistema de ayuda al diagnóstico del SAHS moderado-severo infantil que sea generalizable a cualquier base de datos basado en el análisis automático de la señal de SpO₂. Para conseguir esto, se dividió aleatoriamente la base de datos en dos grupos de población: entrenamiento (50%) y test (50 %). En el grupo de entrenamiento se van a optimizar los parámetros de entrada de todos los métodos de procesamiento del TFM, mientras que en el grupo de test se muestran los resultados de estos métodos una vez optimizados. En las tablas 4.2 y 4.3 se muestran los datos clínicos y demográficos de ambos grupos.

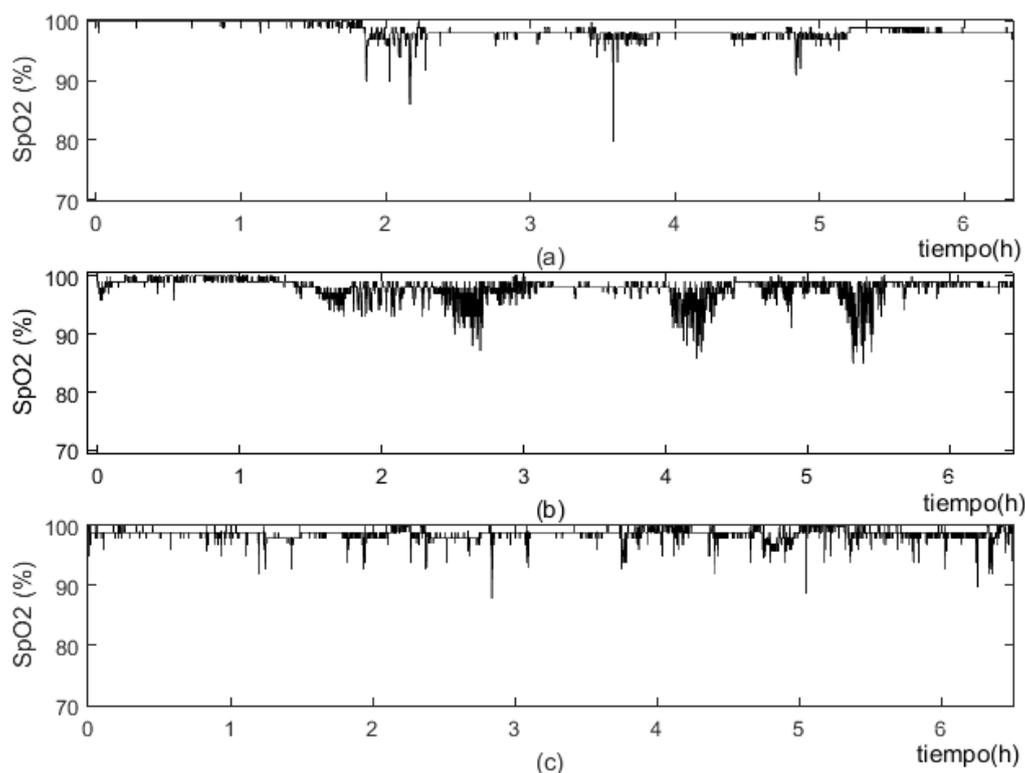


Figura 4.1. Ejemplos representativos del registro de SpO2 en (a) un sujeto SAHS negativo típico, (b) un paciente SAHS positivo típico y (c) un sujeto SAHS positivo dudoso.

TABLA 4.2 Datos demográficos y clínicos del grupo de entrenamiento.

	Todos los sujetos	SAHS positivos	SAHS negativos	p-valor
Sujetos	491	198	293	-
Edad (años)	5[6]	5[6]	6[5]	5.51 e-04
Niños (%)	61.51	62.63	60.75	0.68
BMI (kg/m ²)	17.80[6.83]	18.44[7.06]	17.56[4.84]	0.25
AHI (e/h)	-	11.65[16.42]	1.76[2.26]	6.45 e-79

TABLA 4.3 Datos demográficos y clínicos del grupo de test.

	Todos los sujetos	SAHS positivos	SAHS negativos	p-valor
Sujetos	490	200	290	-
Edad (años)	6[5]	4.5[6]	6[5]	4.19 e-06
Niños (%)	61.22	59.50	62.41	0.52
BMI (kg/m ²)	17.92[5.37]	18.46[7.06]	17.84[4.84]	0.08
AHI (e/h)	-	11.07[13.16]	1.84[2.26]	4.68 e-79

Capítulo V: METODOLOGÍA

El estudio desarrollado en el presente TFM ha empleado una metodología basada en la extracción, selección y clasificación de características de la señal de SpO₂.

En primer lugar, se han aplicado momentos estadísticos, índices de oximetría clásicos, métodos espectrales y no lineales a la señal de SpO₂ para extraer parámetros que la caractericen. Se han calculado primero los distintos métodos en el conjunto de entrenamiento. Mediante análisis estadístico de los resultados en el conjunto de entrenamiento se han obtenido los parámetros de configuración óptimos de los métodos en los que había que fijar algunos parámetros de entrada y se ha obtenido el umbral de la curva ROC para poder evaluar la capacidad diagnóstica de estos métodos en el conjunto de test.

Tras la fase de extracción, se ha llevado a cabo la fase de selección de características, que ha tomado como entrada el conjunto de parámetros obtenido en la fase de extracción y ha proporcionado un subconjunto óptimo de variables para maximizar el potencial diagnóstico de los registros de SpO₂. Finalmente, se ha evaluado la capacidad diagnóstica de estos subconjuntos al ser aplicados como entrada a un clasificador, mediante la construcción de curvas ROC, al igual que con los parámetros individuales. Para ello, se han empleado los clasificadores LDA, LR y MLP.

Todos los métodos automáticos de procesado de la señal empleados en este TFM han sido implementados mediante la herramienta de desarrollo *software* Matlab® 8.4.0 (R2014a). Además, se ha empleado esta herramienta y el *software* de estadística SPSS® 22.0.0.0 (2013) para realizar la evaluación estadística de los resultados.

5.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

En esta primera fase se han extraído una serie de características de la señal de SpO₂ de diferente naturaleza (parámetros estadísticos, índices de oximetría clásicos, espectrales y no lineales) para intentar que la información obtenida sea lo más complementaria posible.

5.1.1 Índices de oximetría clásicos.

Los siguientes índices convencionales utilizados comúnmente en la práctica clínica se han empleado como referencia [26], [58]–[61]:

- Saturación mínima ($LO2$) durante el tiempo de registro.
- Porcentaje del tiempo que el valor de saturación es inferior al 92 % (Cumulative Time below 92%, $CT92$), al 90% ($CT90$), al 88% ($CT88$) y al 86% ($CT86$).
- Severidad de las desaturaciones (Saturation Impairment Time, SIT). La severidad de cada desaturación se calcula como el área comprendida entre la curva de SpO_2 y un umbral. En este caso se ha calculado el SIT con umbrales del 90% ($SIT90$) y 85% ($SIT85$).
- Índices de desaturación de oxígeno (Oxygen Desaturation Index, ODI) del 2% ($ODI2$), 3% ($ODI3$) y 4% ($ODI4$). La definición de evento de desaturación empleada está basada en el estudio desarrollado por *Taba et al* [64]. En este estudio se considera desaturación a un descenso de la SpO_2 mayor o igual que la cantidad prefijada (2%, 3% o 4%) respecto a un umbral de saturación basal (baseline), a una tasa superior o igual a 0.1 puntos porcentuales por segundo, debiendo retornar a un entorno del 1% del baseline o retornar un 3% desde el valor mínimo en más de 10 segundos y en menos de 60 s.
- Variabilidad de la señal de SpO_2 estimada a través del índice delta (Δ). Este índice se estima como la suma del valor absoluto de la diferencia entre muestras separadas un intervalo de longitud fija, típicamente de 12 segundos, dividido por el número de intervalos no solapados de dicha longitud contenidos en el registro.

5.1.2 Parámetros estadísticos

Los momentos estadísticos de orden 1 a 4 centrados en la media ($M1$ - $M4$) son estadísticas que permiten parametrizar diferentes características básicas de una distribución de datos. La media aritmética ($M1$), varianza ($M2$), skewness ($M3$) y kurtosis ($M4$) permiten cuantificar la tendencia central, dispersión, asimetría y concentración de los datos, respectivamente [62].

Los momentos se han calculado utilizando las siguientes expresiones [62]:

$$M_1 = E[x] = \mu = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n, \quad (4.1)$$

$$M_2 = \sigma^2 = E[(x - \mu)^2], \quad (4.2)$$

$$M_3 = \frac{1}{\sigma^3} E[(x - \mu)^3], \quad (4.3)$$

$$M_4 = \frac{1}{\sigma^4} E[(x - \mu)^4], \quad (4.4)$$

Estos momentos estadísticos se han aplicado tanto a las señales en el dominio del tiempo como a sus densidades espectrales de potencia (*Power Spectral Density*, PSD). Para aplicarlos en el dominio del tiempo, se construyó el histograma de amplitudes de SpO₂ (%) a partir de las muestras de cada registro. De manera similar, se construyó el histograma a partir de la amplitud de la PSD (W/Hz) en cada componente frecuencial para aplicar los momentos estadísticos en el dominio de la frecuencia [59]. La envoltura de los histogramas promedio para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo del conjunto de entrenamiento bajo estudio en los dominios del tiempo y la frecuencia se pueden ver en las Figuras 5.1 y 5.2, respectivamente.

Para caracterizar mejor los histogramas de los registros en el dominio del tiempo, se han calculado la mediana (*Median*) y el rango intercuartil (*Inter Quartile Range*, *IQR*), que son medidas adicionales de la tendencia central y la dispersión de los datos, respectivamente. Se diferencian de la media y la varianza en que son menos sensibles a la presencia de valores espurios (*outliers*). La mediana representa el valor de saturación para el que la mitad del área del histograma se encuentra en valores de saturación inferiores y la otra mitad del histograma se encuentra en valores de saturación superiores. El rango intercuartil se corresponde con la diferencia entre el primer y el tercer cuartil. Los cuartiles son los valores de saturación que dividen al histograma en cuatro partes con el mismo área.

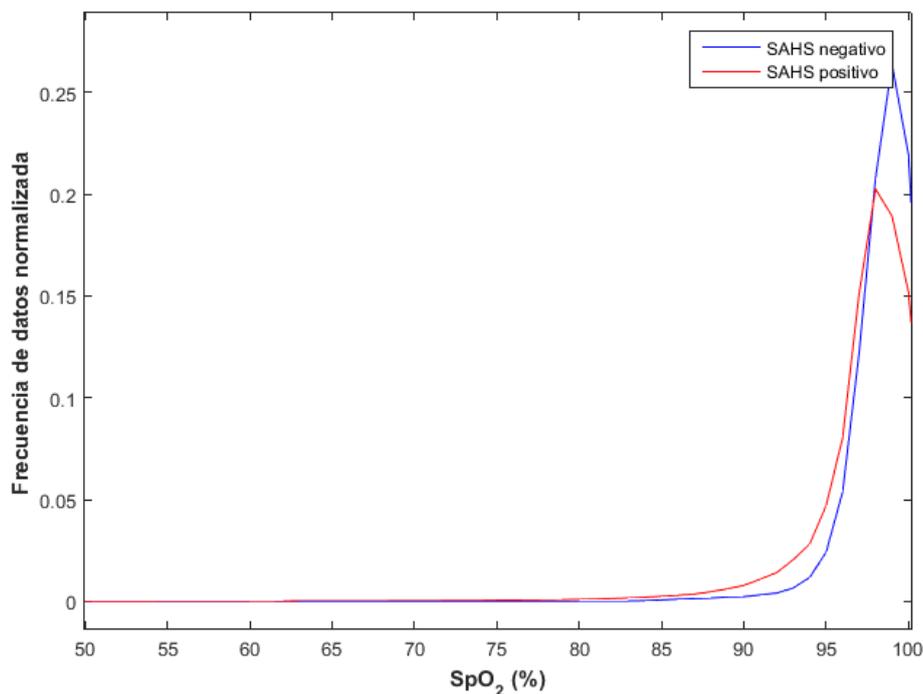


Figura 5.1. Histogramas normalizados promedio en el dominio del tiempo para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo.

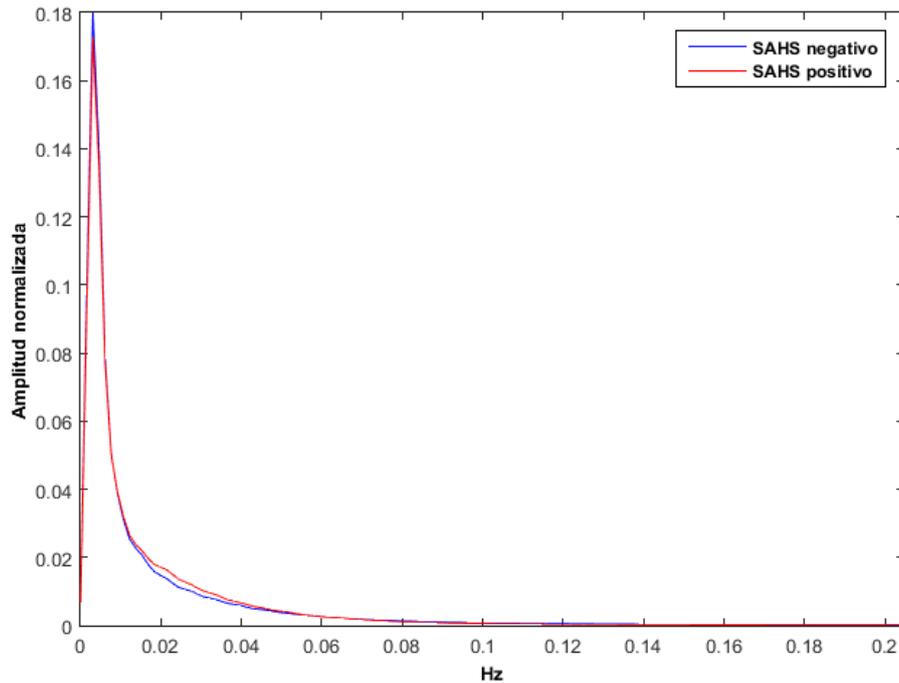


Figura 5.2. Histogramas normalizados promedio en el dominio de la frecuencia para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo.

Para evitar que los parámetros estadísticos se vean afectados en exceso por el sesgo introducido por el carácter no estacionario de las señales biomédicas, en este estudio se ha optado por aplicar el cálculo de estos métodos sobre tramas cortas de la serie temporal original. Posteriormente, se ha calculado el promedio de todos los valores obtenidos de cada trama y se ha tomado como el momento estadístico de la señal completa. Se ha seleccionado un tamaño de trama de 1500 muestras para que la duración de cada segmento sea de 1 minuto, ya que la frecuencia de muestreo de los registros una vez preprocesados es de 25 Hz. Se considera que un 1 minuto es un tiempo suficiente grande como para incluir varios episodios de apnea, y suficientemente corto como para asumir estacionariedad.

5.1.3 Análisis espectral

El análisis espectral es la metodología clásica en el procesamiento de señales biomédicas. A partir de la información contenida en el espectro de las señales biomédicas es posible extraer características que describan de qué forma actúan los sistemas biológicos o cómo determinados estados de enfermedad modifican los registros bajo estudio. Este tipo de análisis requiere que las señales a analizar sean de carácter estacionario [30]. Por este motivo es frecuente que se utilicen técnicas espectrales que involucran a la transformada corta de Fourier (*Short Time Fourier Transform*, STFT), ya que al dividir la señal original en segmentos de corta duración, el comportamiento de los datos se asemeja más a la estacionariedad requerida. En este TFM se van a extraer parámetros de tres técnicas de análisis espectral: la PSD, la STFT y el *High Order Spectra* (HOS).

5.1.3.1 Densidad Espectral de Potencia

Una de las técnicas basadas en STFT es la estimación de la PSD a través del método de Welch [63]. Este método se engloba dentro de los denominados no paramétricos y emplea la transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT). Además, es uno de los más utilizados en estimación espectral [64].

El método de Welch presenta las siguientes ventajas [63]:

- Menor carga computacional.
- Menor necesidad de almacenamiento.
- Mejor aplicación sobre señales no estacionarias.
- Reducción del ruido en la estimación espectral.

El algoritmo para obtener el estimador de la PSD a través del método de Welch se detalla a continuación [63]:

1. Se divide la serie temporal original $x[n]$ en M segmentos solapados (*overlap*) de longitud L .

$$\begin{aligned} x_1[l] &= x[l] & l &= 0, \dots, L-1 \\ x_2[l] &= x[l + \text{overlap}] & l &= 0, \dots, L-1 \\ \vdots & & \vdots & \\ x_M[l] &= x[l + (M-1) \cdot \text{overlap}] & l &= 0, \dots, L-1 \end{aligned} \quad (4.5)$$

2. Cada uno de los segmentos se promedia a través de una función $w[l]$ de longitud L que suaviza los bordes y mejora la resolución espectral del estimador:

$$v_m[l] = x_m[l]w[l], \quad \begin{matrix} m = 1, \dots, M \\ l = 0, \dots, L-1 \end{matrix} \quad (4.6)$$

3. Se calcula el periodograma modificado de cada segmento $v_m[l]$ aplicando la FFT:

$$P_{x_m x_m}[f_k] = \frac{|X_m[f_k]|^2}{f_s L U}, \quad f_k = k \frac{f_s}{N}, \quad \begin{matrix} m = 1, \dots, M \\ k = 0, \dots, N-1 \end{matrix} \quad (4.7)$$

siendo X_m la transformada discreta de Fourier (*Discrete Fourier Transform*, DFT) de N puntos del segmento $v_m[l]$,

$$X_m[f_k] = \sum_{n=0}^{N-1} v_m[n] e^{-j \frac{2\pi k}{N} n}, \quad (4.8)$$

y U una constante de normalización dependiente de $w[l]$,

$$U = \frac{1}{M} \sum_{n=0}^{M-1} |w[n]|^2. \quad (4.9)$$

4. Para terminar se promedian todos los periodogramas $P_{x_mx_m}[f_k]$ para obtener la estimación de la PSD.

Los parámetros de configuración del método de Welch utilizado en este TFM han consistido en una ventana deslizante de Hamming de longitud $L = 15000$ muestras con un solapamiento del 50%. Además, se han aplicado DFTs de $N = 2^{15}$ puntos. La longitud de las ventanas se corresponde con segmentos de 10 minutos de los registros de SpO₂.

5.1.3.1.1 Determinación de la banda de interés

Como paso previo a la aplicación de los métodos espectrales, es necesario analizar las PSDs de los registros de SpO₂ con el objetivo de establecer la banda de interés del espectro en la que haya mayores diferencias entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.

Para determinar esta banda se procede en dos pasos. En primer lugar, se representan las PSD promedio de cada uno de los grupos, para localizar cualitativamente diferencias en sus espectros de frecuencia. A continuación, para determinar cuantitativamente la banda de interés, se representa el p -valor obtenido de la comparación, para cada frecuencia, de los valores de la amplitud de las PSDs de los registros SAHS positivo y SAHS negativo mediante un test estadístico apropiado. De esta forma, se localizan aquellas zonas del espectro en las que las diferencias entre grupos son más significativas.

5.1.3.1.2 Parámetros espectrales

A partir de la PSD y la PSD en la banda de interés se han obtenido distintos parámetros espectrales [25], [28]. A continuación se muestra una breve descripción de ellos:

Momentos estadísticos del 1 al 4 ($M1f$ - $M4f$)

Se han obtenido los momentos estadísticos del 1 al 4 en la banda de interés de la PSD aplicando las ecuaciones 4.1-4.4 al histograma de amplitudes de la PSD de la banda de interés. Estos parámetros permiten cuantificar la tendencia central ($M1f$), dispersión ($M2f$), asimetría ($M3f$) y concentración de los datos ($M4f$).

Potencia total (P_T) y potencia en la banda de interés (P_{TBI})

P_T es un parámetro típico del análisis espectral. Se calcula hallando el área total bajo la curva de la PSD en la región de interés. Este parámetro aproxima la cantidad de potencia espectral contenida en una banda de interés.

Se pueden definir de la siguiente forma:

$$P_T = \sum_{f=0}^{NFFT-1} PSD(f_i) , i = 1, 2, \dots, NFFT - 1, \quad (4.10)$$

$$P_{TBI} = \sum_{f=f_i}^{N-1} PSD(f_i) , i = 1, 2, \dots, N - 1, \quad (4.11)$$

siendo $NFFT$ el número de puntos de la PSD y N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos.

Los eventos de apnea e hipopnea se repiten de manera cuasiperiódica a lo largo de las diferentes etapas del sueño. Por este motivo se espera que, para la señal SpO_2 , en los sujetos SAHS positivo haya una mayor potencia asociada a la banda de frecuencias que se corresponde con esa periodicidad de los eventos. Por el contrario, en los sujetos SAHS negativo se espera que la potencia distribuida en esa banda no sea significativa. Esta diferencia constituye un método de discriminación entre poblaciones bastante efectivo.

Potencia relativa (P_R)

La potencia relativa en la región de interés se corresponde con la relación entre la potencia en la banda de frecuencias de interés y la potencia de la señal en todo el espectro. Este parámetro puede ser calculado mediante la siguiente expresión:

$$P_R = \frac{P_{TBI}}{P_T}. \quad (4.12)$$

Es de esperar que en sujetos SAHS positivo una mayor parte de la potencia de la señal esté concentrada en la banda de interés respecto a la PSD de los sujetos SAHS negativo. Esto se verá reflejado en la potencia relativa.

Máximo (P_{MA}) y mínimo (P_{mA}) de la PSD

Estos parámetros se corresponden con el máximo y mínimo local en una cierta región de interés de la PSD. Es decir, la densidad de potencia máxima y mínima en esa región. Se pueden definir de la siguiente forma:

$$P_{MA} = \max_{PSD}\{PSD(f_i)\}, i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.13)$$

$$P_{mA} = \min_{PSD}\{PSD(f_i)\}, i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.14)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés, y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos.

De manera análoga al caso de P_{TBI} , si los sujetos SAHS positivo manifiestan componentes frecuenciales asociadas a eventos de apnea e hipopnea, debería verse reflejado en un pico de amplitud en la banda correspondiente de su PSD, mientras que los sujetos SAHS negativo deberían presentar una amplitud mínima inferior en la misma banda. Es de esperar que este pico no sea tan pronunciado en los sujetos

SAHS negativo por el menor número de eventos de apnea e hipopnea que padecen durante el sueño.

Frecuencia mediana (MF)

MF es la componente espectral en la banda de interés para la cual la potencia total de la señal se reparte al 50% a ambos lados de la misma en la banda de interés. Matemáticamente MF se define mediante la siguiente expresión [65]:

$$\frac{1}{2} \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i) = \sum_{f=f_i}^{MF} PSD(f_i), i = 1, 2, \dots, N. \quad (4.15)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés, y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos.

El valor de este parámetro indica la distribución del espectro en la banda de interés analizada.

Entropía espectral ($SpecEn$) y entropía espectral en la banda de interés ($SpecEn_{BI}$)

La entropía espectral es un parámetro estadístico que permite cuantificar en qué grado el espectro de frecuencias de la señal muestra un perfil plano [65], [66]. Su definición se basa en la entropía de Shannon y, por lo tanto, también se puede interpretar como un parámetro de cuantificación de la irregularidad del registro en el tiempo [66]:

$$SpecEn = \sum_{f=f_i}^{f=f_{NFFT}} \frac{PSD(f_i)}{P_T} \cdot \log(PSD(f_i)) \quad i = 1, 2, \dots, NFFT, \quad (4.16)$$

$$SpecEn_{BI} = \sum_{f=f_i}^{f=f_N} \frac{PSD(f_i)}{P_{TBI}} \cdot \log(PSD(f_i)) \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.17)$$

siendo $NFFT$ el número de puntos de la PSD, N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos.

Valores elevados de entropía espectral indican que el espectro es más plano, mientras que valores pequeños indican que el espectro es más regular.

Desequilibrios estadísticos. Distancia euclídea (ED) y Distancia de Wooters (WD)

Las medidas de desequilibrio cuantifican la distancia entre la distribución de la PSD de interés y una PSD uniforme. ED representa la distancia en el espacio euclídeo, mientras que WD representa la distancia en el espacio de Hilbert. A mayores valores de ED y WD , mayor es la distancia de la distribución de la PSD a una uniforme. ED y WD se pueden estimar mediante las siguientes ecuaciones [67]:

$$ED = \sqrt{\frac{N-1}{N}} \sqrt{\sum_{f=f_i}^{f=f_N} \left(PSD(f_i) - \frac{1}{N} \right)^2} \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.18)$$

$$WD = \frac{1}{\arccos\left(\sqrt{\frac{1}{N}}\right)} \arccos\left(\sum_{f=f_i}^{f=f_N} \sqrt{PSD(f_i)} \cdot \sqrt{\frac{1}{N}}\right) \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.19)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos.

Descriptores de Hjorth

Los descriptores de Hjorth sirven para estudiar la complejidad en sistemas biológicos [68]. Estos descriptores son la actividad (H_0), la movilidad (H_1) y la complejidad (H_2). Estos parámetros están relacionados con los momentos espectrales de la PSD, proporcionando también una descripción estadística de la potencia del espectro. Esta relación está determinada por las siguientes ecuaciones [68]:

$$H_0 = m_{0f} = P_T, \quad (4.20)$$

$$H_1 = \sqrt{\frac{M_{2f}}{M_{0f}}}, \quad (4.21)$$

$$H_2 = \sqrt{\frac{M_{4f}}{M_{2f}} - \frac{M_{2f}}{M_{0f}}}, \quad (4.22)$$

siendo M_{0f} , M_{2f} y M_{4f} los momentos estadísticos de orden 0, 2 y 4 en el dominio de la frecuencia, respectivamente. H_0 cuantifica la potencia de la señal; H_1 mide la concentración de la potencia de la señal y H_2 proporciona una medida de la dispersión espectral, es decir, una indicación del ancho de banda.

En relación con estos parámetros, se obtiene también el índice de pureza espectral (*Spectral Purity Index, SPI*), cuya ecuación es [68]:

$$SPI = \frac{M_{2f}^2}{M_{0f} \cdot M_{4f}} = \frac{1}{1 + \left(\frac{H_2}{H_1}\right)^2}. \quad (4.23)$$

Este parámetro refleja lo bien que es descrita la PSD por una única frecuencia y proporciona una medida de complejidad. Estos parámetros han sido extraídos en la banda de interés de la PSD.

Descriptores de forma heurística espectral

En el artículo desarrollado por *Conneu et. al.* [69] se describen nuevas características espectrales. En este TFM se han extraído en la banda de interés de la PSD los descriptores de forma heurística espectral descritos en [69], que proporcionan información acerca de la forma del espectro. Estos parámetros son la llanura del espectro (*Spectrum Flatness, SF*), el factor de cresta del espectro (*Spectral Crest Factor*

Index, *SCF*), la pendiente del espectro (*Spectral Slope*, S_s) y la disminución espectral (*Spectral Decrease*, S_d). Se estiman mediante las siguientes expresiones [69]:

$$SF = \frac{\prod_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i)^{\frac{1}{N}}}{\frac{1}{N} \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i)}, i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.24)$$

$$SCF = \frac{\max_{PSD}\{PSD(f_i)\}}{\frac{1}{N} \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i)}, i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.25)$$

$$S_s = \frac{N \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i) \cdot f_i - \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i) \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} f_i}{N \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} f_i^2 - \left(\sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i)\right)^2}, i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.26)$$

$$S_d = \frac{1}{\sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i)} \cdot \sum_{f=f_i}^{f=f_N} \frac{PSD(f_i) - PSD(f_1)}{N-1}, i = 2, 3, \dots, N, \quad (4.27)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos. SF cuantifica lo plana que es la PSD, SCF describe la amplitud relativa del máximo de la PSD y S_s y S_d indican como decrece la amplitud de la PSD en el espectro.

Límite Espectral

Se define el límite espectral (*Spectral Edge*, $SEDGE$) como la frecuencia espectral para la que se concentra un determinado porcentaje de la potencia de la PSD [70]. En este TFM se ha hallado la frecuencia $SEDGE$ bajo la que se encuentran el 95% ($SEDGE_{95}$), el 90% ($SEDGE_{90}$), y el 85% ($SEDGE_{85}$) de la potencia de la PSD en la banda de interés.

$$\frac{X}{100} \sum_{f=f_i}^{f=f_N} PSD(f_i) = \sum_{f=f_i}^{SEDGE_X} PSD(f_i), i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.28)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés, X el porcentaje para el que se calcula $SEDGE$ y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos. Al igual que la frecuencia mediana, $SEDGE_X$ proporciona información acerca de la distribución de la PSD en una determinada banda.

5.1.3.2 Transformada Corta de Fourier

La STFT combina los conceptos tradicionales de los dominios temporal y frecuencial en un único plano, y ha desarrollado un papel importante en el procesamiento digital de señales [71]. La STFT, que define una Transformada de Fourier individual en un entorno de cada instante de tiempo, permite cuantificar cómo cambia el espectro de una señal a lo largo del tiempo [72]. En este TFM se estima el espectrograma, que es el valor absoluto al cuadrado de la STFT, empleando la FFT de la siguiente manera:

1. Se divide la serie temporal original $x[n]$ en M segmentos solapados (*overlap*) de longitud L , obteniendo $x_m[l]$, según la ecuación 4.5.
2. Cada uno de los segmentos se envientana a través de una función $w[l]$ de longitud L que suaviza los bordes y mejora la resolución espectral del estimador, obteniendo la versión envientanada $v_m[l]$ según la ecuación 4.6.
3. Se calcula el periodograma de cada segmento $v_m[l]$ a partir de la FFT según la siguiente ecuación:

$$S[m, k] = \frac{|X_m[f_k]|^2}{L}, \quad f_k = k \frac{f_s}{N}, \quad m = 1, \dots, M, \quad k = 0, \dots, N - 1, \quad (4.29)$$

siendo X_m la DFT de N puntos del segmento $v_m[l]$, descrita en la ecuación 4.8.

Los parámetros de configuración utilizados en este TFM, han consistido en una ventana deslizante de Hamming de longitud $L = 15000$ muestras con un solapamiento del 50%. Además, se han aplicado DFTs de $N = 2^{15}$ puntos. La longitud de las ventanas se corresponde con segmentos de 10 minutos de los registros de SpO₂.

De este modo, se obtiene el espectrograma de la señal, a partir del cual se calculan distintos parámetros. La mayoría de estos parámetros han sido calculados en la banda de interés determinada en la PSD. A continuación se muestra una breve descripción de los mismos:

Volumen total (V_T), volumen en la banda de interés (V_{TBI}) y volumen relativo (V_R)

La información contenida en un espectrograma se puede representar en un plano tridimensional, donde la magnitud representada mediante colores se sustituye por el valor numérico real y se representa sobre el mismo plano tiempo-frecuencia, de forma que se obtienen una superficie y un volumen encerrado bajo la misma [72]. Este volumen es estimado mediante técnicas de cuadratura numérica, y sirve para caracterizar la magnitud espectral de los sujetos bajo estudio. Se espera que un sujeto SAHS positivo tenga un volumen superior en la banda de interés estimada en la STFT a causa de una mayor potencia asociada a la repetición de los eventos de apnea a lo largo del tiempo.

Potencia total promedio (P_{TSTFT}), potencia en la banda de interés promedio ($P_{TBISTFT}$) y potencia relativa promedio (P_{RSTFT}) de la STFT.

Estos parámetros se corresponden con el promedio de la potencia total, la potencia en la banda de interés y la potencia relativa halladas para cada segmento de la STFT. Estos parámetros son estimados según las siguientes expresiones:

$$P_{TSTFT} = \text{mean} \left(\sum_{f=0 \text{ Hz}}^{f_{NFFT-1}} \frac{S_{m,i} + S_{m,i+1}}{2} \cdot (f_{i+1} - f_i) \right) = \text{mean} (P_{T,m})$$

$$i = 1, 2, \dots, NFFT - 1, m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.30)$$

$$P_{TBI_{STFT}} = \text{mean} (P_{TBI,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.31)$$

$$P_{TR_{STFT}} = \text{mean} (P_{R,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.32)$$

siendo M el número de segmentos de la STFT y $P_{T,m}$, $P_{TBI,m}$ y P_R , son los parámetros P_T , P_{TBI} y P_R calculados para el segmento m de la STFT según las ecuaciones 4.10, 4.11 y 4.12. Se espera que la mayor potencia asociada a los eventos de apnea en algunas componentes frecuenciales se vea reflejada en estos parámetros.

Máximo promedio ($P_{MA_{STFT}}$) y mínimo promedio ($P_{mA_{STFT}}$) de la STFT.

Estos parámetros se corresponden con el máximo y mínimo local en una cierta región de interés para cada segmento de la STFT. Es decir, la densidad de potencia máxima y mínima en esa región. Se pueden definir de la siguiente forma:

$$P_{MA_{STFT}} = \text{mean} (P_{MA,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.33)$$

$$P_{mA_{STFT}} = \text{mean} (P_{mA,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.34)$$

siendo M el número de segmentos de la STFT y $P_{MA,m}$ y P_{mA} , son los parámetros P_{MA} y P_{mA} calculados para el segmento m de la STFT según las ecuaciones 4.13 y 4.14. De manera análoga al caso de las potencias se debería ver reflejado un pico de amplitud en la banda de interés en los segmentos de la STFT asociados a eventos de apnea.

Mediana promedio ($Median_{STFT}$) y desviación típica promedio (SD_{STFT}) de la STFT.

$Median_{STFT}$ y SD_{STFT} cuantifican la tendencia central y la dispersión de cada segmento m de la STFT en la banda de interés. Se calculan de manera análoga a los parámetros estadísticos vistos en el apartado 5.2.2.

Entropía espectral promedio ($SpecEn_{STFT}$) de la STFT.

De manera análoga al parámetro $SpecEn$ de la PSD, $SpecEn_{STFT}$ cuantifica en qué grado la distribución de cada segmento m de la STFT tiene un perfil plano [73]. Se estima de la siguiente forma:

$$SpecEn_{STFT} = \text{mean} (SpecEn_{BI,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.35)$$

siendo M el número de segmentos de la STFT y $SpecEn_{BI,m}$ es el parámetro $SpecEn_{BI}$ calculado para el segmento m de la STFT según la ecuación 4.17.

Medidas de la forma de la STFT

En el artículo desarrollado por *Ramalingam et ál* [73] se describen características acerca de la forma espectral de la STFT. En este TFM se han extraído el centroide del espectro (*Spectral centroid, SC*), el ancho de banda espectral (*Spectral Bandwidth, SB*) y la llanura del espectro (*Spectrum Flatness, SF_{STFT}*) y el factor de cresta del espectro (*Spectral Crest Factor, SCF_{STFT}*) ya extraídos en la PSD. Se han extraído estos parámetros en cada segmento de la STFT y se ha obtenido el promedio. Se calculan estas características mediante las siguientes expresiones:

$$SC = \text{mean}(SC_m) = \frac{\sum_{i=1}^N S_{m,i} \cdot f_i}{\sum_{i=1}^N S_{m,i}}, \quad (4.36)$$

$$SB = \text{mean}(SB_m) = \frac{\sum_{i=1}^N (f_i - SC_m)^2 \cdot S_{m,i}}{\sum_{i=1}^N S_{m,i}}, \quad (4.37)$$

$$SF_{STFT} = \text{mean}(SF_m), \quad m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.38)$$

$$SCF_{STFT} = \text{mean}(SCF_m), \quad m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.39)$$

siendo M el número de segmento de la STFT, S_m el segmento m de la STFT, N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés y f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos. SC es el centro de gravedad del espectro y cuantifica la forma espectral y el "brillo" del espectro, SB mide el peso promedio de la distancia entre las componentes espectrales y SC , SF_{STFT} cuantifica lo plano que es el espectro y SCF_{STFT} describe la similitud del espectro con un tono.

Flujo Espectral promedio de la STFT.

El flujo espectral (*Spectral Flux, SFlux*) se define como la suma del cuadrado de la diferencia entre segmentos de la STFT consecutivos. Se estima con la siguiente ecuación [74]:

$$SFlux = \text{mean} \left(\sum_{i=1}^N (S_{m,i} - S_{m-1,i})^2 \right) = \text{mean}(SF_m) \quad i = 1, 2, \dots, N, \\ m = 2, 3, \dots, M, \quad (4.40)$$

siendo M el número de segmentos de la STFT, N el número de puntos de cada segmento de la STFT y SF_m , es el flujo espectral entre el segmento m y el anterior. Este parámetro da una medida del cambio local en la forma del espectro.

Límite Espectral promedio de la STFT.

Se define el límite espectral (*Spectral Edge, SEDGE*) como la frecuencia espectral para la que se concentra un determinado porcentaje de la potencia de la STFT [70], [74]. En este TFM se ha hallado la frecuencia $SEDGE$ bajo la que se encuentran el

95% ($SEDGE_{95,STFT}$), el 90% ($SEDGE_{90,STFT}$), y el 85% ($SEDGE_{85,STFT}$) de la potencia de la STFT en la banda de interés.

$$SEDGE_{X,STFT} = \text{mean} (SEDGE_{X,m}), m = 1, 2, \dots, M, \quad (4.41)$$

siendo M el número de segmentos de la STFT y $SEDGE_{X,m}$ el parámetro $SEDGE_X$ estimado para el segmento m de la STFT según la ecuación 4.28. Este parámetro proporciona información acerca de la distribución de potencia de los segmentos de la STFT en una determinada banda.

5.1.3.3 High Order Spectra. BiSpectrum

En la estimación de la potencia espectral de una señal, la señal es procesada de modo que se pierde la relación de fase entre sus componentes. La información contenida en el espectro de potencia es esencialmente aquella presente en la secuencia de autocorrelación y es suficiente para describir una señal gaussiana completamente [75]. El HOS puede detectar desviaciones de la linealidad, estacionariedad y gaussianidad de una señal. La mayoría de las señales *biomédicas* son no lineales, no estacionarias y no gaussianas por naturaleza, por lo que analizar estas señales con HOS puede presentar ventajas respecto a analizarlas con el espectro de potencia [75].

HOS se definen como representaciones espectrales (transformadas de Fourier) de los cumulantes de orden superior (high-order cumulants) de un proceso aleatorio. Las ecuaciones de los cumulantes de segundo y tercer orden son las siguientes [75]:

$$\text{cum}_2^x = E[x(k) \cdot x(k + \tau)], \quad (4.42)$$

$$\text{cum}_3^x = E[x(k) \cdot x(k + \tau_1) \cdot x(k + \tau_2)], \quad (4.43)$$

siendo E el operador esperanza matemática. El espectro de potencia y el *bispectrum* se definen como las transformadas de Fourier del cumulante de segundo orden y el cumulante de tercer orden, respectivamente.

En este TFM se ha estimado el *bispectrum* de manera no paramétrica mediante la siguiente ecuación [75]:

$$B(f_i, f_j) = E[X(f_i) \cdot X(f_j) \cdot X^*(f_i + f_j)] \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (4.44)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en la banda de frecuencias de interés, f_i la frecuencia asociada a cada uno de esos puntos y $X(f_i)$ la transformada de Fourier de cada segmento de la señal calculada vía FFT (ecuación 4.8).

El *bispectrum* es función de dos frecuencias, mientras que el espectro de potencia es función de una única frecuencia. El *bispectrum* se puede normalizar para que su amplitud esté entre 0 y 1, medida que sirve para medir el grado de acoplamiento en

fase entre sus componentes. En este trabajo se ha calculado la bicoherencia B_{CO} , que es una forma normalizada del *bispectrum*, según la normalización propuesta por Kim & Powers [76]:

$$B_{CO}(f_i, f_j) = |B_{norm}(f_i, f_j)|^2 \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (4.45)$$

siendo $B_{norm}(f_i, f_j)$ la versión normalizada del *bispectrum*

$$B_{norm}(f_i, f_j) = \frac{E[X(f_i) \cdot X(f_j) \cdot X^*(f_i + f_j)]}{\sqrt{E[PSD(f_i) \cdot PSD(f_j)] \cdot E[PSD(f_i + f_j)]}} \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (4.46)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en cada eje de la banda de frecuencias de interés, X el periodograma de cada segmento de la señal y f_i y f_j las frecuencias asociadas a cada uno de esos puntos.

El análisis del *bispectrum* se realiza únicamente en la región triangular $f_i \geq 0, f_j \geq 0, f_i + f_j \leq fs/2$ coloreada en la Figura 5.3, debido a las condiciones de simetría del *bispectrum* [75]:

$$\begin{aligned} B(f_i, f_j) &= B(f_j, f_i) = B^*(-f_j, -f_i) = B^*(-f_i, -f_j) = \\ B(-f_i - f_j, f_j) &= B(f_i, -f_i - f_j) = B(-f_i - f_j, f_i) = \\ &= B(f_j, -f_i - f_j) \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \end{aligned} \quad (4.47)$$

A partir del *bispectrum* y la bicoherencia se han extraído las siguientes características:

Características de la bicoherencia

Para caracterizar a la bicoherencia se han extraído las siguientes características [75]:

- Centros ponderados de la bicoherencia (*Weighted Center of Bicoherence, WCOB*):

$$WCOB_1 = \frac{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} f_i \cdot B(f_i, f_j)}{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} B(f_i, f_j)} \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (4.48)$$

$$WCOB_2 = \frac{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} f_j \cdot B(f_i, f_j)}{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} B(f_i, f_j)} \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.49)$$

- Entropía de la bicoherencia (*Bicoherence Entropy, BicEn1*):

$$BicEn1 = \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} p_{i,j} \cdot \log p_{i,j}, \quad (4.50)$$

$$\text{donde } p_{i,j} = \frac{|B(f_i, f_j)|}{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} |B(f_i, f_j)|} \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.51)$$

- Entropía cuadrática de la bicoherencia (*Bicoherence Squared Entropy, BicEn2*):

$$BicEn2 = \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} p_{i,j} \cdot \log p_{i,j}, \tag{4.52}$$

$$\text{donde } p_{i,j} = \frac{|B(f_i, f_j)|^2}{\sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} |B(f_i, f_j)|^2} \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \tag{4.53}$$

siendo N el número de puntos de la PSD en cada eje de la banda de frecuencias de interés y f_i, f_j las frecuencias asociadas a cada uno de esos puntos.

Las entropías $BicEn1$ y $BicEn2$ sirven para caracterizar la regularidad e irregularidad de la bicoherencia, mientras que $WCOB_1$ y $WCOB_2$ proporcionan información sobre la forma de la bicoherencia.

Características del bispectrum

Para caracterizar al *bispectrum* se han extraído los siguientes parámetros [75], [77]–[81]:

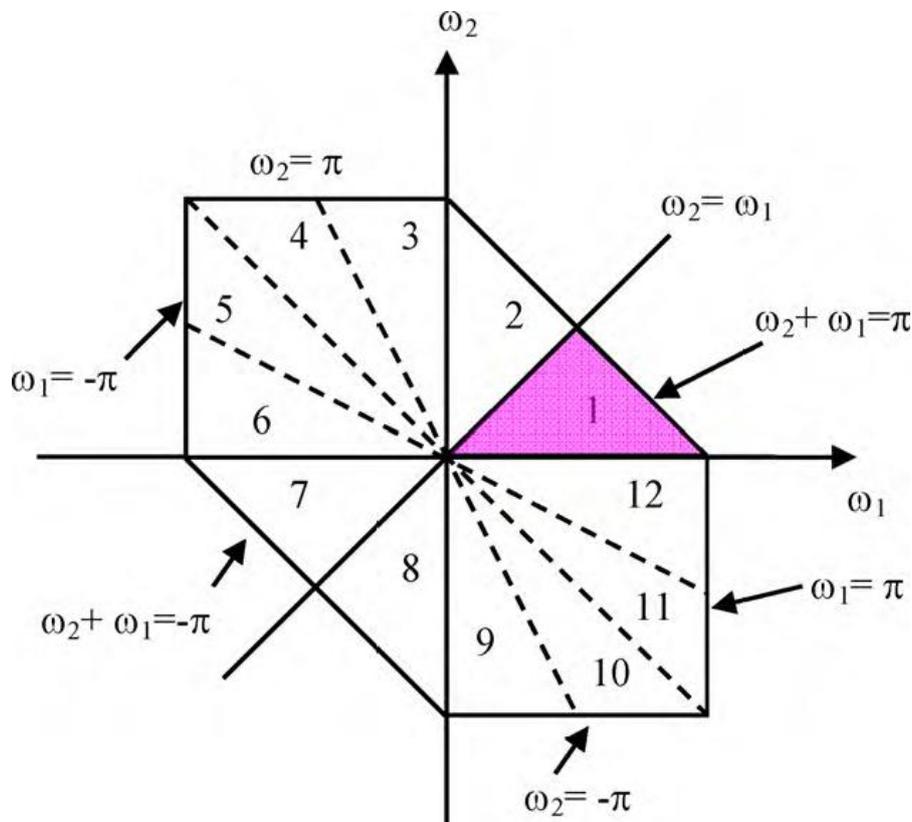


Figura 5.3. Región no redundante en el cálculo del *bispectrum* de una señal de tiempo discreto.

- Potencia en la banda de interés ($PBISP_{BI}$):

$$PBISP_{BI} = \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} |B(f_i, f_j)| \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.54)$$

- Amplitud de pico en la banda de interés ($PABISP_{BI}$):

$$PABISP_{BI} = \max[B(f_i, f_j)] \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.55)$$

- Suma del logaritmo de las componentes del *bispectrum* en la banda de interés ($H1_{BI}$):

$$H1_{BI} = \sum_{i=1}^{i=N} \sum_{j=1}^{j=N} \log |B(f_i, f_j)| \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.56)$$

- Suma del logaritmo de las componentes de la diagonal del *bispectrum* en la banda de interés ($H2_{BI}$):

$$H2_{BI} = \sum_{k=1}^{k=N} \log |B(f_k, f_k)| \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.57)$$

- Momento espectral de primer orden del logaritmo de las componentes de los elementos de la diagonal del *bispectrum* en la banda de interés ($H3_{BI}$):

$$H3_{BI} = \sum_{k=1}^{k=N} k \cdot \log |B(f_k, f_k)| \quad i, j = 1, 2, \dots, N. \quad (4.58)$$

- Amplitud de pico de la componente QFC (*Quadratic Frequency Coupling*) del *bispectrum* en la banda de interés ($PAQFC_{BI}$):

$$PAQFC_{BI} = \max [\sum_{i+j=k} B(f_i, f_j)] \quad i, j, k = 1, 2, \dots, N. \quad (4.59)$$

siendo N el número de puntos de la PSD en cada eje de la banda de frecuencias de interés y f_i y f_j las frecuencias asociadas a cada uno de esos puntos.

$PBISP_{BI}$ mide la desviación de la gaussianidad de la señal a analizar [79], con el parámetro $PABISP_{BI}$ se pretende observar un pico mayor en los registros de SpO₂ que contengan mayor número de eventos de apnea [81], $H1_{BI}$, $H2_{BI}$ y $H3_{BI}$ caracterizan información no lineal de las señales [82] y $PAQFC_{BI}$ cuantifica la no linealidad de una señal [77].

5.1.4 Métodos no lineales

Los métodos lineales convencionales extraen información muy útil de las señales biomédicas, pero no son capaces de representar por sí solos todo el conjunto de las actividades biológicas. Además, estos métodos asumen que los registros a analizar son de carácter estacionario [83]. Los métodos no lineales son capaces de proporcionar información de las señales biomédicas que con los métodos clásicos de análisis lineal no es posible [83]. La utilidad de estos métodos en el análisis de registros biomédicos ha sido demostrada en diferentes estudios. Estos incluyen el estudio del EEG [84]–[86], MEG [87], [88], FA[89], SpO₂ y HRV [90]. En cuanto a la posible utilidad del análisis no lineal en el diagnóstico del SAHS, hay estudios que han implementado algunos métodos no lineales sobre registros de SpO₂ en niños [26]–[29], lo que justifica al uso de más parámetros que puedan proporcionar información adicional.

Los métodos de análisis no lineal se aplican directamente sobre las series temporales, es decir, sobre la señal biomédica original. En este estudio se han aplicado la mayoría de métodos no lineales sobre tramas de 1500 muestras, de modo que la duración de cada segmento de la señal sea de 1 minuto, promediando posteriormente los valores de cada trama para obtener el valor del parámetro no lineal de la señal completa. Los métodos no lineales calculados en este estudio se describen a continuación:

Auto Información Mutua (AMI)

La auto información mutua (*Auto Mutual Information, AMI*) es una técnica no lineal que mide la información mutua (*Mutual Information, MI*) entre una señal $x(t)$ y su versión retardada $x(t + \tau)$. Este método estima cómo una serie temporal puede ser predecida a partir de los valores de esa serie temporal en instantes de tiempo anteriores [88].

MI entre dos señales X e Y se define como la reducción de la incertidumbre de X cuando Y es conocida [88]:

$$I_{XY} = H(X) - H(X|Y) = H(X) - H(Y) - H(X, Y), \quad (4.60)$$

siendo $H(X)$ la entropía de Shannon de la señal $x[n]$ y $H(X, Y)$ la entropía conjunta de dos señales, que se calculan de la siguiente forma:

$$H(X) = -\sum_{x_j} P_X(x_j) \cdot \log(P_X(x_j)), \quad (4.61)$$

$$H(X, Y) = -\sum_{x_j, y_j} P_{XY}(x_j, y_j) \cdot \log(P_{XY}(x_j, y_j)), \quad (4.62)$$

donde $P_X(x)$ es la distribución de probabilidad de x y $P_{XY}(x, y)$ es la distribución de probabilidad conjunta de x e y .

Usando las definiciones anteriores la ecuación 4.60 se reescribe del siguiente modo [88]:

$$I_{XY} = \sum_{x_j, y_j} P_{XY}(x_j, y_j) \cdot \log \left(\frac{P_{XY}(x_j, y_j)}{P_X(x_j) \cdot P_Y(y_j)} \right), \quad (4.63)$$

que en el caso de la AMI queda reducida a:

$$AMI = I_{XX_\tau} = \sum_{x(t), x(t+\tau)} P_{XY}(x_j, y_j) \cdot \log \left(\frac{P_{XX_\tau}[x(t), x(t+\tau)]}{P_X[x(t)] \cdot P_{X_\tau}[x(t+\tau)]} \right). \quad (4.64)$$

Las distribuciones de probabilidad se han calculado a partir de los histogramas, cuyo número de *bins* se ha estimado mediante la regla de Doane [91]. Se ha calculado la AMI para segmentos de 1 minuto de la señal, con un *time delay* de 0 a 4 segundos, suficiente para observar las variaciones en el perfil de la AMI . Se ha normalizado el gráfico de la AMI dividiendo por el valor en $\tau = 0$. Finalmente se ha obtenido como característica la pendiente de la AMI (AMI_{SLOPE}) entre $\tau = 0$ y el primer mínimo. En el caso de las tramas cuya AMI no alcance un mínimo se hallará la pendiente entre $\tau = 0$ y $\tau = 4$ segundos. Esta métrica sirve para medir la regularidad de la señal, ya que la tasa de decrecimiento de la AMI está relacionada con la entropía [88].

Medida de la tendencia central (CTM)

La medida de la tendencia central (*Central Tendency Measure, CTM*) es un método que cuantifica la variabilidad, o grado de caos, en series temporales. Para ello se apoya en diagramas de diferencias de segundo orden que se forman a partir del desplazamiento temporal de la señal original $x(t)$: $[x(t+2) - x(t+1)]$ vs. $[x(t+1) - x(t)]$ [83]. El valor del CTM se halla seleccionando un círculo de radio r sobre el diagrama y calculando la relación entre el número de puntos que quedan dentro de esa circunferencia y el número de puntos totales. Así, el valor estará contenido siempre entre 0 y 1.

Matemáticamente el CTM se define como [92]:

$$CTM = \frac{[\sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i)]}{N-2}, \quad (4.65)$$

con

$$\delta(i) = \begin{cases} 1 & \text{si } [(x[t+2]-x[t+1])^2 + (x[t+1]-x[t])^2]^{1/2} < r \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}. \quad (4.66)$$

En función de estas expresiones se deduce que el CTM tenderá a valores cercanos a 1 cuantos más puntos se encuentren dentro del círculo, es decir, cuanta menos variabilidad haya. Por el contrario, menos puntos dentro del círculo indicarán mayor variabilidad en la serie temporal y el valor de CTM se aproximará más a 0. En este estudio se espera que en las señales de SpO₂ correspondientes a los sujetos SAHS positivo haya mayor variabilidad que en las de los sujetos SAHS negativo, debido al

mayor número de eventos de apnea e hipopnea, por lo que su *CTM* debería ser menor.

Por lo tanto, hay dos parámetros a considerar a la hora de configurar el método de cálculo del *CTM*: el radio r y el tamaño de cada segmento de la señal (N_{trama}). La elección del radio del *CTM* se debe realizar en base a la naturaleza de los datos de la serie [83]. Si lo que se pretende es realizar discriminación entre grupos de población, como ocurre en este estudio, una manera de determinar el radio más adecuado para el *CTM* es el uso del p -valor. Para ello se aplica el test estadístico más apropiado según la distribución de los datos para cada valor del radio y se selecciona aquel que proporcione diferencias más significativas entre los grupos (con un menor p -valor) [93]. En esta investigación, se han analizado valores del radio del *CTM* de 0.1 a 5.

En las Figuras 5.4 (a) - (c) se muestran tres ejemplos de diagramas de diferencias de segundo orden de registros de SpO_2 correspondientes a un SAHS negativo, un SAHS positivo y un SAHS positivo dudoso.

Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA)

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*Detrended Fluctuation Analysis, DFA*) es una herramienta importante para detectar relaciones de escala y correlaciones presentes en series temporales. Se ha usado en el análisis de la señal de EEG y MEG y se calcula siguiendo los siguientes pasos [94], [95]:

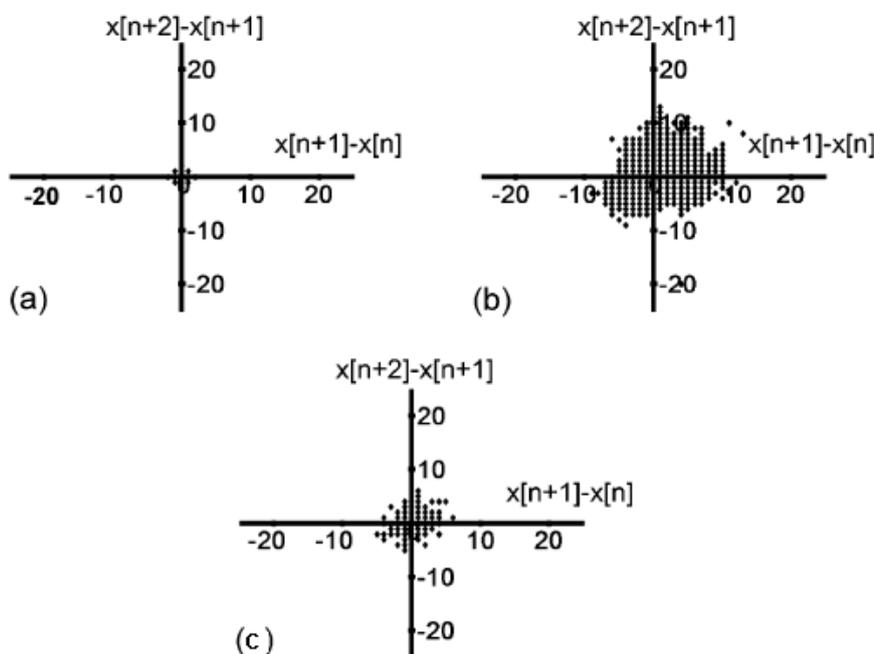


Figura 5.4. Ejemplos de diagramas de diferencias de segundo orden obtenidos de registros de SpO_2 en a) un sujeto SAHS negativo, b) un sujeto SAHS positivo y c) un sujeto SAHS positivo dudoso [96].

1. Se integra la señal. Si $\overline{x(t)}$ representa el valor promedio de $x(t)$, la señal integrada es:

$$y(n) = \sum_{t=1}^n [x(t) - \overline{x(t)}], \quad n = 1, \dots, N, \quad (4.67)$$

siendo N la longitud de la señal $x(t)$.

2. Se divide a la señal en B ventanas iguales, de manera que cada ventana tiene $k = \text{int}(N/B)$ puntos ($\text{int}(a)$ es la parte entera de a). Se han usado tamaños de ventana entre 3 y 25380, siendo este último valor la décima parte del número de muestras del registro de menor duración, ya que se considera que el máximo tamaño de ventana no debe ser mayor a un décimo de la longitud del registro [94], [95].
3. En cada ventana b ($b = 1, \dots, B$) se realiza un ajuste de mínimos cuadrados de $y(n)$ por una línea recta $y_b(n)$. Así, se obtiene la tendencia local para cada ventana.
4. Se define $F_b^2(k)$ como la varianza de la fluctuación $y(n)$ de $y_b(n)$ en la ventana b -ésima:

$$F_b^2(k) = \frac{1}{k} \cdot \sum_{n=(b-1) \cdot (k-1)}^{b \cdot k} [y(n) - y_b(n)]^2, \quad (4.68)$$

5. La raíz cuadrada del promedio de a lo largo de todas las ventanas $F_b^2(k)$ es la fluctuación *rms* de las tendencias locales en B ventanas, cada una de k puntos:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B F_b^2(k)}. \quad (4.69)$$

La esencia del *DFA* es el estudio de la dependencia de $F(k)$ con el tamaño de la ventana k . Si el comportamiento es de la forma $F(k) \propto k^\alpha$ la escala del exponente es un indicador de la naturaleza de las fluctuaciones de la señal [94], [95]. En este TFM se va a analizar la representación de $F(k)$ respecto a k en escala logarítmica para ver las distintas regiones de escalado y extraer las pendientes en esas regiones como características. Este método se ha calculado para la señal completa, en vez de dividir por segmentos, debido a que el *DFA* requiere fluctuaciones y hay segmentos de SpO_2 de 1 minuto con un valor de saturación constante.

Entropía de Shannon (*ShannonEn*)

El concepto de entropía en el contexto de la teoría de la información fue introducido por primera vez por Shannon [97] y se puede considerar como una medida del orden de la señal. La entropía de Shannon (*ShannonEn*) cuantifica la función de densidad de probabilidad y se puede calcular según la ecuación 4.61. Las funciones de distribución de probabilidad se calculan igual que para la *AMI*, a partir del histograma, utilizando la regla de Doane para obtener el número de bins. Se

espera que al extraer este parámetro de los registros de SpO₂ en la población de SAHS positivo los valores sean superiores debido a la presencia de eventos de apnea.

Entropía Muestral (*SampEn*)

La entropía muestral (*SampEn*) nos permite cuantificar la regularidad de una serie temporal [98]. *SampEn* (m, r, N) es igual al valor negativo de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos se mantengan similares para $m + 1$ puntos, donde no se tienen en cuenta las autocomparaciones en el cálculo de las probabilidades. Un valor reducido de *SampEn* indicará una mayor regularidad dentro de la serie temporal.

Formalmente, dados N puntos de una serie temporal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$, la estimación de la *SampEn* se realiza a través del siguiente procedimiento [99]:

1. Se crean los vectores $X_m(1), \dots, X_m(N - m + 1)$ definidos como:

$$X_m(i) = [x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)], \quad (4.70)$$

para $1 \leq i \leq N - m + 1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de la serie original $x(n)$.

2. Se define la distancia entre $X_m(i)$ y $X_m(j)$ como el máximo valor absoluto de la diferencia entre las componentes de ambos vectores:

$$d[X_m(i), X_m(j)] = \max_{k=0, \dots, m-1} (|x(i + k) - x(j + k)|), \quad (4.71)$$

3. Para cada $X_m(i)$ dado, se define B_i como el número de j ($1 \leq j \leq N - m + 1, j \neq i$) tales que $d[X_m(i), X_m(j)] \leq r$. Entonces, para $1 \leq j \leq N - m + 1$, se construye:

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} B_i, \quad (4.72)$$

4. Se define $B^m(r)$ como:

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N - m} B_i^m(r), \quad (4.73)$$

5. Posteriormente, se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se calcula A_i como el número de j ($1 \leq j \leq N - m + 1, j \neq i$) tales que $d[X_{m+1}(i), X_{m+1}(j)] \leq r$, donde j varía desde 1 a $N - m, j \neq i$. Entonces se define $A_i^m(r)$ como:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} A_i, \quad (4.74)$$

6. Se fija $A^m(r)$ como:

$$A^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r), \quad (4.75)$$

Por lo tanto, $B^m(r)$ es la probabilidad de que dos secuencias coincidan en m puntos, mientras que $A^m(r)$ es la probabilidad de que dos secuencias coincidan en $m+1$ puntos.

Finalmente, se define la entropía muestral como:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\}, \quad (4.76)$$

la cual es estimada por el estadístico:

$$SampEn(m, r) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right]. \quad (4.77)$$

Una serie temporal con muchos patrones dominantes y subdominantes obtendrá un valor de $SampEn$ elevado, es decir, tendrá una irregularidad alta. Por el contrario, una serie temporal con pocos patrones dominantes y subdominantes obtendrá un valor de $SampEn$ bajo, es decir, una irregularidad baja. Lo que se espera al aplicar este método en las poblaciones de SAHS positivo y SAHS negativo, es que la primera presente valores superiores a la segunda debido a los eventos de apnea que modifican el patrón cuasi-regular de los registros de SpO₂.

Es imprescindible considerar a $SampEn(m, r, N)$ como una familia de parámetros. Las comparaciones deben realizarse para valores fijos de m , r y N . N es la longitud de las series temporales, m es la longitud de las secuencias a ser comparadas y r es la tolerancia para aceptar coincidencias.

El rango de valores de r y m adecuado para aplicar $SampEn$ sobre señales biomédicas es limitado. En varios estudios se ha comprobado que utilizar valores de $m=1$ y 2 , y r comprendido entre 0.1 y 0.25 veces la desviación típica (*Standard Deviation, SD*) de la serie temporal proporciona una buena reproductibilidad estadística de la $SampEn$ [100], [101].

Entropía Fuzzy (*FuzzyEn*)

La entropía fuzzy (*Fuzzy Entropy, FuzzyEn*) nos permite cuantificar la regularidad de una serie temporal. La entropía aproximada (*Approximate Entropy, ApEn*) y la $SampEn$ presentan ciertos inconvenientes causados por la función de Heaviside usada para ver la similitud entre dos secuencias. $FuzzyEn$ proviene del concepto de fuzzy sets de Zadeh de ahí su nombre. La teoría de Zadeh introduce el concepto de grado de pertenencia con una función fuzzy que asocia a cada punto x con un número real entre 0 y 1 [102]. $FuzzyEn$ importa el concepto y emplea la familia de funciones exponenciales $\exp\left(\frac{-(a_{ij}^m)^n}{r}\right)$ como función fuzzy para obtener una

medida de la similitud entre dos secuencias. Esta familia de funciones exponenciales satisface las propiedades de continuidad y convexidad [103].

Formalmente, dados N puntos de una serie temporal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$, para definir la *FuzzyEn* hay que seguir los siguientes pasos [103]:

1. Se crean los vectores $X_m(1), \dots, X_m(N - m + 1)$ definidos como:

$$X_m(i) = [x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)] - x_o(i), \quad (4.78)$$

para $1 \leq i \leq N - m + 1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de la serie original $x(n)$ eliminando el baseline $x_o(i)$:

$$x_o(i) = \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} x(i + j), \quad (4.79)$$

2. Se define la distancia entre $X_m(i)$ y $X_m(j)$ como el máximo valor absoluto de la diferencia entre las componentes de ambos vectores:

$$d[X_m(i), X_m(j)] = \max_{k=0, \dots, m-1} (|(x(i + k) - x_o(i)) - (x(j + k) - x_o(j))|), \quad (4.80)$$

3. Para cada $X_m(i)$ dado, se calcula D_i con la función fuzzy, para, se construye:

$$D_{ij}^m(n, r) = \mu(d_{ij}^m, n, r), \quad 1 \leq j \leq N - m + 1, \quad (4.81)$$

donde la función fuzzy es la función exponencial:

$$\mu(d_{ij}^m, n, r) = \exp\left(\frac{-(d_{ij}^m)^n}{r}\right). \quad (4.82)$$

4. Se define $\varphi^m(n, r)$ como:

$$\varphi^m(n, r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{1}{N-m-1} \cdot \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^m. \quad (4.83)$$

5. Posteriormente, se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se calcula φ^{m+1} como:

$$\varphi^{m+1}(n, r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{1}{N-m-1} \cdot \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^{m+1}, \quad (4.84)$$

6. Finalmente, se define la *FuzzyEn* como:

$$FuzzyEn(m, n, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{\varphi^{m+1}(n, r)}{\varphi^m(n, r)} \right] \right\}, \quad (4.85)$$

la cual es estimada por el estadístico:

$$FuzzyEn(m, n, r) = \ln[\varphi^m(n, r)] - \ln[\varphi^{m+1}(n, r)]. \quad (4.86)$$

Un valor de $FuzzyEn$ elevado estará asociado a una señal más irregular. Este método tiene un parámetros a mayores respecto a la $SampEn$, n , que determina el gradiente de la frontera de la función exponencial. En este estudio se han optimizado en el subconjunto de entrenamiento los parámetros utilizando valores de $m=1$ y 2 , r comprendido entre $0.1SD$ y $0.25SD$ y n entre 1 y 4 . En otros estudios se ha recomendado utilizar estos valores de los parámetros m , r y n [103].

Entropía Fuzzy Measure ($FuzzyMEN$)

$FuzzyEn$ tiene la limitación de que solo se enfoca en la complejidad local. Para mejorar este inconveniente Liu & Zhao proponen una nueva entropía, la entropía *fuzzy measure* ($Fuzzy Measure Entropy$, $FuzzyMEN$), que usa la entropía *fuzzy measure* local y la entropía *fuzzy measure* global para reflejar la complejidad local y la complejidad global presentes en una serie temporal fisiológica [104].

El procedimiento para calcular la $FuzzyMEN$ de una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ consta de los siguientes pasos [104]:

1. Se crean los vectores globales y locales $XL_m(1), \dots, XL_m(N - m + 1)$ y $XF_m(1), \dots, XF_m(N - m + 1)$ definidos como:

$$XL_m(i) = [x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)] - x_o(i), \quad (4.87)$$

$$XF_m(i) = [x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)] - x_{mean}, \quad (4.88)$$

para $1 \leq i \leq N - m + 1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de la serie original $x(n)$ eliminando la media local $x_o(i)$ en el vector local y la media global en el vector global :

$$x_o(i) = \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} x(i + j) \quad (4.89)$$

$$x_{mean} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x(j) \quad (4.90)$$

2. Se calculan $\varphi L_m^m(n_L, r_L)$, $\varphi L_m^{m+1}(n_L, r_L)$, $\varphi F_m^m(n_F, r_F)$ y $\varphi F_m^{m+1}(n_F, r_F)$ a partir de XL_m y XF_m según las ecuaciones 4.80-4.84:
3. Se estiman la entropía fuzzy measure local ($FuzzyLMEN$) y la entropía fuzzy measure global ($FuzzyFMEN$):

$$FuzzyLMEN(m, n_L, r_L) = \ln[\varphi L_m^m(n_L, r_L)] - \ln[\varphi L_m^{m+1}(n_L, r_L)] \quad (4.91)$$

$$FuzzyFMEN(m, n_F, r_F) = \ln[\varphi F_m^m(n_F, r_F)] - \ln[\varphi F_m^{m+1}(n_F, r_F)] \quad (4.92)$$

4. Finalmente, se calcula $FuzzyMEn$ como:

$$FuzzyEn(m, n_L, r_L, n_F, r_F) = FuzzyLMEn(m, n_L, r_L) + FuzzyFMEn(m, n_F, r_F) \quad (4.93)$$

Se espera que un valor de $FuzzyMEn$ elevado esté asociado a la presencia de un número mayor de eventos de apnea. Se han optimizado los parámetros del método sobre el conjunto de entrenamiento utilizando valores de $m=1$ y 2 , n_l y r_l comprendidos entre $0.1SD$ y $0.25SD$ y n_f y r_f entre 1 y 4 , de la misma manera que se variaban m , r y n en otros estudios [100], [101], [103].

Entropía Condicional ($CondEn$)

La entropía condicional ($CondEn$) sirve para cuantificar la regularidad de una señal. Permite distinguir entre una repetición periódica del mismo patrón y una dinámica aperiódica (asociadas a un valor de entropía 0 y a un valor de entropía alto respectivamente) [105]. El procedimiento para calcular la $CondEn$ de una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ consta de los siguientes pasos [105]:

1. Se normaliza la señal para que tenga media 0 y varianza unitaria:

$$X(i) = \frac{x(i) - x_{mean}}{x_{std}}, \quad (4.94)$$

para $1 \leq i \leq N$, donde x_{mean} y x_{std} son la media y la desviación típica de la señal.

2. A partir de la señal normalizada, se reconstruye el espacio de fase L -dimensional con un *time delay* igual a 1 considerando $N - L + 1$ vectores $\{x_L(i)\} = x(i), x(i-1), \dots, x(i-L+1)$. Cada vector $x_L(i)$ representa un patrón de L muestras consecutivas.

3. Se define $CondEn$ como:

$$CondEn(L/L-1) = \sum_{L-1} p_{L-1} \cdot \sum_{L/L-1} p_{L/L-1} \cdot \log(p_{L/L-1}), \quad (4.95)$$

donde p_{L-1} es la función de probabilidad conjunta de $x_{L-1}(i)$ y $p_{L/L-1}$ representa la probabilidad condicional de la muestra L -ésima de $x_{L/L-1}(i)$ dadas las $L-1$ anteriores. Mientras que la primera suma se extiende a todos los patrones $x_{L-1}(i)$, la segunda se extiende a todas las L muestras del patrón $x_L(i)$.

4. A partir de la definición de $ShannonEn$ (ecuación 4.61) se puede obtener $CondEn$:

$$CondEn(L/L - 1) = ShannonEn(L) - ShannonEn(L - 1), \quad (4.96)$$

con $CondEn(1/0) = ShannonEn(1)$, la entropía de Shannon de la serie temporal x .

$CondEn$ cuantifica la variación de la información necesaria para especificar un nuevo estado en un espacio de fase incrementado en una dimensión. Cuando un patrón de longitud L puede ser casi predicho a partir de las $L - 1$ muestras anteriores se obtiene un valor de $CondEn$ pequeño, lo cual se esperará de sujetos SAHS negativos, ya que contienen menor número de eventos de apnea, los cuales son más difíciles de predecir. El valor del parámetro L es la *embedding dimension* que se obtiene con el método de los *False Nearest Neighbour* (FNN), que se va a describir posteriormente [106].

Entropía Condicional Corregida (CCEn)

La entropía condicional corregida ($CCEn$) es propuesta por *Porta et ál* para resolver el problema del número limitado de muestras y evitar la elección a priori de la *embedding dimension* [105]. Esta entropía está basada en la búsqueda del mínimo de la función definida como:

$$CCEn(L) = CondEn(L/L - 1) + E_c(L), L = 2, \dots, Lmax - 1, \quad (4.97)$$

donde $CondEn$ se calcula para cada valor de L y el término correctivo E_c se calcula como:

$$E_c(L) = perc(L) \cdot CondEn(1), L = 2, \dots, Lmax - 1, \quad (4.98)$$

siendo $perc(L)$ el porcentaje de valores únicos en el espacio de fase L -dimensional y $CondEn(1)$ la entropía de Shannon de la serie original.

$CCEn(L)$ es la suma de dos términos, el primero que decrece y el segundo que crece con el valor de L , exhibiendo un mínimo. El mínimo de $CCEn(L)$ es la característica extraída en este trabajo, ya que es la mejor estimación de $CondEn$ con un tamaño limitado de los datos [105]. Se esperará una entropía mayor en los sujetos SAHS positivos que en los SAHS negativos, de forma similar a las medidas de entropía anteriores. El valor $Lmax$ escogido es la *embedding dimension* que se obtiene con el método FNN [106].

Entropía de Permutación (PermEn)

La entropía de permutación ($PermEn$) es un parámetro que caracteriza la complejidad de una serie temporal. Presenta las ventajas de ser simple y fácil de calcular, a la vez que es robusto y teóricamente invariante a transformaciones monótonas no lineales [107]. Este parámetro mapea una serie temporal continua en una secuencia de símbolos y a partir de esta secuencia de símbolos se obtiene su

entropía (*PermEn*) [108]. El procedimiento para calcular la *PermEn* de una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ consta de los siguientes pasos [107], [108]:

1. Se reconstruye el espacio de fase L -dimensional con un *time delay* igual a τ considerando los vectores $\{x_L(i)\} = x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + (L - 1) \cdot \tau)$, para $1 \leq i \leq N - (L - 1) \cdot \tau$.
2. Se ordena x_L en orden ascendente. Para cada L números distintos, habrá $L!$ posibles patrones en orden π , llamados permutaciones. Si $f(\pi)$ es la frecuencia de los patrones en la serie temporal, su frecuencia relativa es $p(\pi) = f(\pi)/[N - (L - 1) \cdot \tau]$.
3. Se define *PermEn* como:

$$PermEn(n) = - \sum p(\pi) \cdot \log[p(\pi)], \quad (4.99)$$

donde la suma es sobre todas las $L!$ permutaciones de orden L . Esta es la información contenida en comparar L valores consecutivos de una serie temporal. Esta entropía se puede normalizar, para que esté acotada entre 0 y 1:

$$PermEn = \frac{PermEn(n)}{\log(L!)}. \quad (4.100)$$

De manera similar al resto de entropías, cuanto más cercano a 1 sea el valor de *PermEn*, mayor irregular es la serie temporal. Este resultados es el que se espera obtener en sujetos con mayor número de eventos de apnea. Para reconstruir el espacio de fase, se ha obtenido el parámetro L con el método FNN y τ a partir de la posición del mínimo en la *AMI* [88], [106].

Entropía de Múltiples Escalas

La entropía de múltiples escalas (*MultiScale Entropy*, MSE) es un parámetro que caracteriza la complejidad de una serie temporal. Las entropías tradicionales presentan valores mayores en sistemas ruidosos que en sistemas fisiológicos complejos. Esta inconsistencia se debe a que estas entropías tradicionales se basan en el análisis de una única escala y no tienen en cuenta las fluctuaciones temporales complejas inherentes en sistemas fisiológicos [90]. Por ello *Costa et ál* desarrolla la MSE para superar estos inconveniente [90].

El procedimiento para calcular la MSE de una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ consta de los siguientes pasos [90], [109]:

1. Se construyen versiones de grano grueso $y^{(\tau)}$ para cada escala τ según la ecuación:

$$y_j(\tau) = 1/\tau \cdot \sum_{i=(j-1)\cdot\tau+1}^{j\tau} x(i), \quad (4.101)$$

para $1 \leq j \leq N/\tau$. Para la escala 1, la versión de grano grueso es la serie temporal original. La longitud de cada versión de grano grueso es igual a la longitud de la serie temporal original dividida por el factor de escala τ .

2. Se calcula una medida de entropía para cada versión de grano grueso y se representa en función de la escala τ [109], [110].

A partir de la representación gráfica de la MSE para cada escala, se van a analizar si hay distintas regiones de escalado que diferencien a los distintos grupos de población y extraer las pendientes en esas regiones. En este TFM se han analizado las escalas 1 a 100 y se ha calculado la MSE usando la *SampEn* (*MultiScale Sample Entropy*, MSSE) y la *PermEn* (*MultiScale Permutation Entropy*, MSPE), escogiendo en la *SampEn* los parámetros m y r óptimos obtenidos en la *SampEn* en el conjunto de entrenamiento. Las versiones de grano grueso se han obtenido a partir de la serie temporal completa, y la *SampEn* y la *PermEn* se han calculado dividiendo a cada versión de grano grueso en tramas.

False Nearest Neighbours (FNN)

En el análisis no lineal de series temporal es habitual la reconstrucción del espacio de fase para ver la dinámica de la señal. El espacio de fase se reconstruye de la siguiente manera: $\{x_L(i)\} = x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + (L - 1) \cdot \tau)$ donde L es la *embedding dimension* y τ el *time delay* [106].

FNN es un método que determina la *embedding dimension* L de una serie temporal identificando el número de falsos vecinos cercanos (*false nearest neighbours*) que parecen ser vecinos cercanos debido a que la *embedding dimension* del espacio de fase es demasiado pequeña. Cuando el número de *false nearest neighbours* cae a cero, entonces el método considera que el espacio de fase es un espacio euclídeo L -dimensional [106].

El método FNN para calcular L para una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ consta de los siguientes pasos [106]:

1. Se construye el espacio de fase para valores de L desde 1 a L_{max} :

$$\begin{aligned} \{x_L(i)\} &= x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + (L - 1) \cdot \tau), \\ i &= 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau \end{aligned} \quad (4.102)$$

para $1 \leq L \leq L_{max}$.

2. Para cada punto $x_L(i)$ del espacio de fase x_L se halla la distancia euclídea con respecto al resto de puntos $x_L(r)$ del espacio de fase:

$$R_L^2(i, r) = \sum_{k=0}^{D-1} x(i + k \cdot \tau) - x(r + k \cdot \tau),$$

$$r = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, r \neq i \quad (4.103)$$

3. Se halla la distancia euclídea en el espacio de fase $L+1$ con respecto al resto de puntos del espacio de fase:

$$R_{L+1}^2(i, r) = R_L^2(i, r) + [x(i + L \cdot \tau) - x(r + L \cdot \tau)]^2,$$

$$r = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, r \neq i \quad (4.104)$$

4. Se obtiene el vecino más cercano $x_L(j)$ al punto $x_L(i)$ como el que presenta menor distancia euclídea $R_L^2(i, r)$ con $i \neq j$, y se determina que el vector $x_L(i)$ es un *false nearest neighbour* si se cumple alguno de los dos siguientes criterios :

- Criterio de distancia: $\sqrt{\frac{R_{L+1}^2(i, j) - R_L^2(i, j)}{R_L^2(i, j)}} > R_{tol}$, (4.105)

donde R_{tol} es un umbral de tolerancia, con un valor de $R_{tol} \geq 10$ se identifican claramente los *false nearest neighbours* [106].

- Criterio de aislamiento: $\frac{R_{L+1}^2(i)}{R_A} > A_{tol}$, (4.106)

donde R_A es la desviación típica de la señal y A_{tol} es un umbral de tolerancia, típicamente se emplea el valor $A_{tol} = 2$ [106].

5. Se vuelve al paso 2 incrementando el valor de i hasta que $i = N - (L - 1)\tau$.
6. Se vuelve al paso 1 incrementando el valor de L hasta que $L = L_{max}$.
7. Se representa el porcentaje de puntos que es *false nearest neighbour* para cada valor de L y se determina la *embedding dimension* L de la serie temporal como el valor de L para el que el porcentaje de *false nearest neighbours* es menor al 1%, o el valor de L para el que hay un mínimo en la representación del porcentaje de FNN respecto a L [106], [111].

La *embedding dimension* de una serie temporal da idea de la complejidad y variabilidad de la serie temporal [111]. Se espera obtener una *embedding dimension* mayor en registros con mayor número de eventos de apnea debido a la variabilidad que introducen estos eventos [111]. Se ha escogido un valor de $L_{max} = 20$, ya que en sistemas biológicos no se emplean valores de *embedding dimension* mayores de 20 por la posible presencia de ruido, y se ha escogido un valor de τ como la posición del mínimo de la *AMI*. En este trabajo se extrae la *embedding dimension* como característica y como parámetro de entrada al resto de métodos no lineales que reconstruyen el espacio de fase.

Local Binary Patterns (LBP)

Los local binary patterns (LBP) son una técnica no lineal tradicionalmente usada en el procesamiento de imagen, propuesta por *Chatlani et al* en el procesamiento de señales unidimensionales (LBP 1-D) [112]. Se trata de una técnica muy simple para extraer características en señales no estacionarias [113].

LBP analiza secuencialmente las muestras vecinas en una serie temporal. Para cada muestra i de la señal analiza un segmento con las $P/2$ muestras vecinas anteriores y las $P/2$ vecinas posteriores, codifica los valores de las muestras vecinas respecto al valor de la muestra i y el código binario resultante lo convierte en un número decimal.

La ecuación para calcular LBP 1-D para una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ es la siguiente [112], [113]:

$$LBP_P(i) = \sum_{j=0}^{P/2-1} F[x(i+j-P/2) - x(i)] \cdot 2^j + F[x(i+j+1) - x(i)] \cdot 2^{j+P/2}, \quad (4.107)$$

donde $F(t)$ es la función signo dada por: $F(t) = 1$ si $t \geq 0$ y 0 si $t < 0$, y donde P es el número de muestras vecinas. En la Figura 5.5 se puede ver gráficamente el procedimiento [113].

El operador LBP tradicional produce 2^P códigos distintos. Cada código es una característica. Hay extensiones de LBP que reducen el número de códigos LBP a analizar [114]:

- *Uniform Local Binary Patterns (ULBP)*: Están formados por los códigos LBP (en binario) que contienen como máximo dos transiciones 1-0 o 0-1. El resto de patrones no uniformes son asignados a un único bin. Por ejemplo el código 11100001 con dos transiciones es un patrón uniforme, mientras que el código 11110101 con cuatro transiciones es un patrón no uniforme. ULBP resulta en un histograma con $P(P-1) + 3$ bins de patrones uniformes más un bin de patrones no uniformes.
- *Rotational Invariant Local Binary Patterns (RILBP)*: Se producen al desplazar el código LBP por las P muestras vecinas hasta que el valor mínimo es encontrado. Por ejemplo, al desplazar el código LBP 01010000 (80 en decimal) se obtendría el código RILBP 00000101 (3 en decimal).

- *Uniform Rotational Invariant Local Binary Patterns (URILBP)*: Es la combinación de los *ULBP* y los *RILBP*. *URILBP* resulta en un histograma con $P + 1$ bins de patrones uniformes más un bin de patrones no uniformes.

Se espera que el contenido de los distintos bins de los histogramas de los distintos tipos de LBP se vea afectado por la variabilidad producida en los registros de SpO₂ por los eventos de apnea. En este TFM, para reducir el número de características se han extraído solamente como características los bins de los histogramas construidos con *ULBP* y *URILBP*. Posteriormente se ha reducido aun más el número de características, quedándose con el bin del histograma del *ULBP* con menor p -valor entre el grupo SAHS negativo y el grupo SAHS positivo y también con el bin del histograma del *URILBP* con menor p -valor. Se han calculado los *ULBP* y *URILBP* para valores de P de 4,8,12, 16 y 20.

Complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*)

La complejidad de Lempel Ziv (*Lempel Ziv Complexity, LZC*) es una medida de complejidad no paramétrica de series unidimensionales de longitud finita [115]. Está relacionada con el número de subsecuencias (patrones) distintas y con la tasa de aparición de estas subsecuencias a lo largo de una serie temporal [85], [116].

Para calcular *LZC*, la serie temporal debe transformarse en una secuencia finita de símbolos. Generalmente, en el ámbito del análisis de señales biomédicas, se utilizan 2 o 3 símbolos (secuencias binarias o ternarias respectivamente). La forma de transformar la serie original en una secuencia de símbolos es a través de umbrales. Si la secuencia en la que se va a transformar la serie temporal es binaria, se establece un umbral, mientras que si es ternaria hacen falta dos umbrales [85]. En el presente estudio, los umbrales de decisión establecidos se basan en la mediana de la serie temporal. El motivo de esta elección es la robustez de la mediana ante los valores espurios típicos de los registros biomédicos [117]. Además, estudios previos han demostrado que el empleo de dos símbolos es suficiente para caracterizar el registro biomédico [61], [118]

Las siguientes expresiones explican la transformación de una serie de datos $s(i) = \{x(i), i = 1, 2, \dots, N\}$ a una secuencia de símbolos binaria P a través de un único umbral U . Para la transformación ternaria se procedería de manera análoga:

$$P = s(1), s(2), \dots, s(n), \quad (4.108)$$

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) < U \\ 1 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4.109)$$

El valor de *LZC* se obtiene examinando la secuencia P de izquierda a derecha, incrementando el contador de complejidad $c(n)$ cada vez que se detecta una nueva subsecuencia de símbolos.

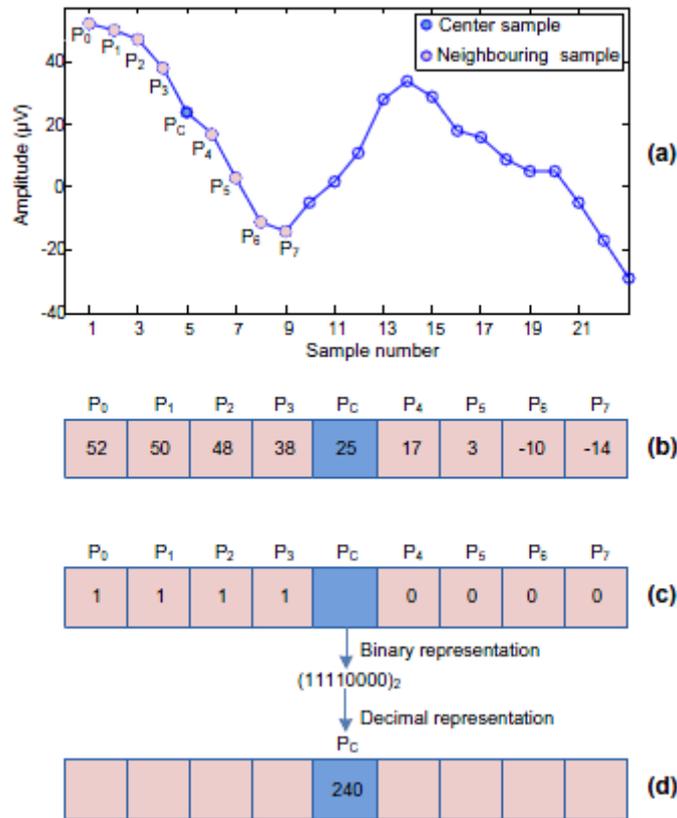


Figura 5.5. Implementación por pasos del código 1D-LBP, a) un segmento de una señal biomédica, b) valores de las muestras del sub-segmento de longitud P , c) umbralizar el valor de cada muestra con el valor de la muestra central, d) representación decimal [113].

A continuación se muestra el algoritmo para calcular LZC [85], [116]:

1. Sean S y Q dos subsecuencias de P , y SQ la concatenación de ambas. Además, SQ_π denota la misma concatenación SQ , a excepción del último símbolo (π es el operador que señala la eliminación del último carácter en una secuencia). $v(SQ_\pi)$ es el vocabulario de todas las subsecuencias de SQ_π . Como condiciones iniciales se tienen que $c(n) = 1, S = s(1)$ y $Q = s(2)$, por lo que $SQ_\pi = s(1)$.
2. En general, $S = s(1), s(2), \dots, s(r)$ y $Q = s(r + 1)$ luego $SQ_\pi = s(1), s(2), \dots, s(r)$. Si Q pertenece a $v(SQ_\pi)$ entonces Q es una subsecuencia de SQ_π , no una nueva, y por tanto no se incrementa $c(n)$.
3. Q pasa entonces a ser $s(r + 1), s(r + 2)$ y se comprueba otra vez si pertenece a $v(SQ_\pi)$.
4. Se repiten los pasos 1 a 3 hasta que Q no pertenezca a $v(SQ_\pi)$. Entonces $Q = s(r + 1), s(r + 2), \dots, s(r + i)$ no será una subsecuencia de $SQ_\pi = s(1), s(2), \dots, s(r + i - 1)$, por lo que se incrementa $c(n)$ en una unidad.
5. En ese momento, S pasa a ser $S = s(1), s(2), \dots, s(r + i)$ y $Q = s(r + i + 1)$.

Este procedimiento se repite hasta que Q sea el último carácter. En ese momento $c(n)$ reflejará el número de subsecuencias diferentes, es decir, la medida de la complejidad. El valor del parámetro $c(n)$ depende de la longitud de la serie temporal de la que se obtiene. Para evitarlo, es necesario realizar una normalización:

$$LZC = \frac{c(n)}{b(n)}, \quad (4.110)$$

donde $b(n)$ es el límite superior teórico de $c(n)$. Para secuencias de 2 símbolos, formadas por ceros y unos, este límite superior se obtiene como [115]:

$$b(n) = \frac{n}{\log_2(n)}, \quad (4.111)$$

LZC está comprendido entre 0 y 1, aproximadamente [116], con valores próximos a 1 en aquellos casos en que haya un mayor número de subsecuencias, y por tanto una mayor complejidad, en la serie temporal analizada. En este estudio se espera que los sujetos del grupo SAHS positivo tengan una complejidad mayor que los del grupo SAHS negativo, debido a la complejidad que introducen los eventos de apnea en los registros de SpO₂.

Los grados de libertad en la configuración de LZC son 3: tamaño de las tramas (N), número de símbolos (α) y umbral o umbrales de decisión (U). Al realizar la transformación de datos a una secuencia binaria, el número de símbolos (α) es 2, empleando un único umbral, que es la mediana.

Non-Linear Density (NLD)

NLD es un parámetro que permite medir la complejidad de series temporales de poca duración [119]. Este método calcula las variaciones temporales no lineales de una serie temporal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ de la siguiente forma [119], [120]:

$$NLD = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=2}^N |y_n(i) - y_n(i-1)|, \quad (4.112)$$

siendo N el número de puntos de la señal y $y_n(i)$ representa la muestra i de la señal después de la normalización de su amplitud:

$$y_n(i) = \frac{y'(i)}{\frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N |y'(j)|}, j = 1, \dots, N, \quad (4.113)$$

donde :

$$y'(i) = x(i) - \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N |x(j)|. \quad (4.114)$$

Se espera que en los registros SAHS positivos el valor de este parámetro sea mayor debido a la complejidad introducida en la señal de SpO₂ por las desaturaciones asociadas a eventos de apnea.

Non-Stationarity Index (NSI)

NSI calcula la complejidad de una señal. Divide la serie temporal en segmentos de igual longitud (N) y calcula la desviación típica de las medias locales de esos segmentos. Es un parámetro que estima la dispersión de las medias locales de una serie temporal. La ecuación para calcular NSI para una serie temporal de N puntos $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ es la siguiente [120], [121]:

$$NSI = SD(localaverage), \quad (4.115)$$

donde SD es la desviación típica de $localaverage$, que se define como:

$$localaverage(j) = \frac{1}{L} \sum_{i=(j-1) \cdot L+1}^{j \cdot L} x(i), j = 1, \dots, \text{int}\left(\frac{N}{L}\right), \quad (4.116)$$

siendo N la longitud de la serie temporal, L la longitud de cada segmento e $\text{int}(N/L)$ el número de segmentos de la serie temporal. NSI proporciona una medida de la consistencia de las medias locales de una serie temporal, independientemente de la varianza global de la serie temporal. Valores altos de NSI indican medias locales más inconsistentes, que en este TFM se esperan medias locales más inconsistentes en el caso de registros de SpO₂ con mayor número de eventos respiratorios [121].

Plot de Poincaré

El plot de poincaré es un diagrama de dispersión que se construye representando cada valor de SpO₂ respecto al valor anterior. Se trata de una técnica visual que permite reconocer patrones de una señal fisiológica [122]. Este método se define para una serie temporal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ de la siguiente forma [123]:

1. Se definen dos vectores auxiliares x^+ y x^- :

$$\{x^+\} = x(1), x(2), \dots, x(N-1), \quad (4.117)$$

$$\{x^-\} = x(2), x(3), \dots, x(N), \quad (4.118)$$

siendo N la longitud de la serie temporal.

2. Los plots de poincaré consisten en los pares ordenados:

$$(x(i)^+, x(i)^-) \quad i = 1, 2, \dots, N-1, \quad (4.119)$$

siendo N la longitud de la serie temporal.

En la Figura 5.6 se puede ver un ejemplo de la nube de puntos que forman el plot de Poincaré para un sujeto SAHS negativo y uno SAHS positivo. A partir del plot de Poincaré se han extraído las siguientes características [122], [123]:

- *SD1*: Es la desviación típica de la proyección del plot de Poincaré en la línea perpendicular a la línea de identidad ($y = x$). *SD1* cuantifica la anchura de la nube Poincaré, reflejando la variabilidad de corta duración. Se define como:

$$SD1 = \frac{SD(x^+ - x^-)}{\sqrt{2}}. \quad (4.120)$$

- *SD2*: Es la desviación típica de la proyección del plot de Poincaré en la línea de identidad ($y = x$). *SD2* refleja la variabilidad de corta y larga duración. *SD1* y *SD2* permiten ajustar una elipse a la nube de puntos del plot de Poincaré. Se define como:

$$SD2 = \frac{SD(x^+ + x^-)}{\sqrt{2}}. \quad (4.121)$$

- *A*: Es el área de la elipse caracterizada por *SD1* y *SD2*, que cuantifica la variabilidad total del plot de Poincaré, se calcula:

$$A = 2\pi \cdot SD1 \cdot SD2. \quad (4.122)$$

- *SDRR*: Es la desviación típica total del Plot de Poincaré, que refleja también la variabilidad total de la serie temporal. Se define como:

$$SDRR = \frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \sqrt{SD1^2 + SD2^2}. \quad (4.123)$$

Se espera una mayor variabilidad en los registros de SpO₂ correspondientes a sujetos SAHS positivos, y que esta se vea reflejada en estos parámetros.

Recurrence Plots (RP)

Recurrence Plots (RP) es un método introducido por *Eckmann et al* [124] que permite analizar de manera gráfica las trayectorias del espacio de fase L -dimensional por medio de representación bidimensional de sus recurrencias [125]. *RP* permiten visualizar las recurrencias de los estados del espacio de fase. Para una serie temporal una recurrencia es simplemente un punto que se repite. El cálculo de recurrencias presenta la ventaja de no requerir transformación de los datos y su utilidad en sistemas lineales y no lineales [125].

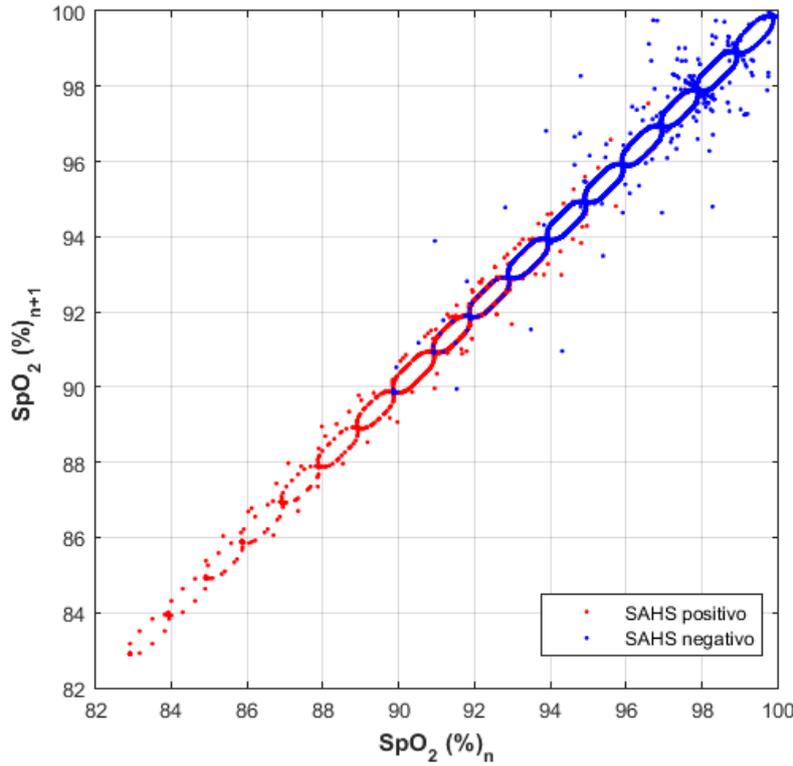


Figura 5.6. Plots de Poincaré de un registro de SpO₂ SAHS positivo y uno SAHS negativo.

El procedimiento para construir el *RP* de una serie temporal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ es el siguiente [124]–[126]:

1. Se construye el espacio de fase:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{X}_i\} &= x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + (L - 1) \cdot \tau), \\ i &= 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, \end{aligned} \quad (4.124)$$

donde N es la longitud de la serie temporal, L es la *embedding dimension* estimada por medio del método FNN y τ es el time delay obtenido como la posición del mínimo de la *AMI*.

2. Se calcula la distancia entre el vector \mathbf{X}_i y el vector \mathbf{X}_j . Hay tres enfoques distintos para calcular la distancia: distancia mínima, distancia máxima y distancia euclídea. Las ecuaciones de estas distancias serían las siguientes:

$$\text{Distancia mínima: } D_{ij} = \min |\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j|, i, j = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, \quad (4.125)$$

$$\text{Distancia máxima: } D_{ij} = \max |\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j|, i, j = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, \quad (4.126)$$

$$\text{Distancia euclídea: } D_{ij} = \left\| \mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j \right\|, i, j = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau. \quad (4.127)$$

En este TFM se ha usado la distancia euclídea. Este último método es el más empleado [126].

3. Se reescalan las distancias D_{ij} dividiendo cada elemento por la distancia media o la distancia máxima. El reescalado permite a la matriz de distancias formada por los elementos D_{ij} ser estadísticamente comparables [126]. En este trabajo se ha usado el reescalado con la distancia máxima, como es habitual [126].
4. Se obtiene la matriz de recurrencias mediante la función de Heaviside. Los elementos de los *recurrence plots* RP_{ij} serán '1' si la distancia D_{ij} es menor que un determinado umbral r denominado radio.

$$RP_{ij} = 1 \text{ si } D_{ij} \leq r \text{ } i, j = 1, \dots, N - (L - 1) \cdot \tau, \quad (4.128)$$

donde r es el radio. Hay distintas metodologías para escoger el radio, algunas optan por un valor fijo, mientras que en otras el radio depende de los datos [126], [127].

En este TFM se ha optado por evaluar los siguientes radios [128]: $0,1 SD$, $0,15 SD$, $0,2 SD$ y $0,25 SD$, siendo SD la desviación típica de la serie temporal $x(t)$, enfoque similar al usado por *Pincus et al* para definir el umbral en la función de Heaviside en el cálculo de la entropía [101]. Se ha considerado esta elección más adecuada debido a que la naturaleza de los registros de SpO_2 hace que en ocasiones aparezcan segmentos de saturación constante para los que otras metodologías de selección del radio no son aplicables.

Así se obtiene la matriz de recurrencias, RP , de dimensiones $N - (L - 1) \cdot \tau$ x $N - (L - 1) \cdot \tau$.

A partir de la representación gráfica de la matriz RP se ha desarrollado el análisis de cuantificación de recurrencias (*Recurrence Quantification Analysis*, RQA) para cuantificar de manera objetiva aspectos importantes revelados por los RP. Las medidas de RQA están basadas en la densidad de puntos que son recurrencias y en las estructuras de líneas diagonales y verticales presentes en los RP [125], [127]. Las estructuras de líneas diagonales proporcionan información sobre transiciones orden-desorden y puntos de bifurcación, mientras que las estructuras verticales permiten también detectar transiciones desorden-desorden.

En este TFM se han usado las siguientes medidas de RQA [125]–[127]:

- Recurrencias (*Recurrence*, *REC*): Es el porcentaje de puntos que son recurrencias (*recurrence points*) en un RP, es decir, el porcentaje de puntos del RP que son '1':

$$REC = \frac{1}{N_1^2} \cdot \sum_{ij} RP(i,j), i,j = 1, \dots, N_1, \quad (4.129)$$

donde RP es una matriz de tamaño $N_1 \times N_1$, con $N_1 = N - (L-1) \cdot \tau$. Este parámetro da una idea de la cantidad de recurrencias de serie temporal [127].

- Determinismo (*Determinism, DET*): Es el porcentaje de *recurrence points* que forman líneas diagonales.

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_1} l \cdot P(l)}{\sum_{ij} RP(i,j)}, i,j = 1, \dots, N_1, \quad (4.130)$$

donde l_{min} es la longitud mínima que deben tener las líneas diagonales para que se consideren (en este TFM se ha usado el valor 2, que es el más habitual [125]–[127]) y $P(l)$ es el histograma de las longitudes l de las líneas diagonales. Este parámetro da idea del determinismo (previsibilidad) de una señal. Señales periódicas tendrán en los RP líneas diagonales más largas mientras que señales caóticas darán líneas diagonales más cortas [125], [126].

- Longitud promedio de las líneas diagonales (*LEN*):

$$LEN = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_1} l \cdot P(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N_1} P(l)}. \quad (4.131)$$

Este parámetro proporciona información sobre el tiempo medio de predicción de una serie temporal [127].

- Longitud promedio de las líneas verticales (*Trapping Time, TT*):

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^{N_1} v \cdot P(v)}{\sum_{v=v_{min}}^{N_1} P(v)}, \quad (4.132)$$

donde v_{min} es la longitud mínima que deben tener las líneas verticales para que se consideren (en este TFM se ha usado el valor 2, que es el más habitual [125]–[127]) y $P(v)$ es el histograma de las longitudes v de las líneas verticales. Este parámetro estima el tiempo medio que un sistema permanece en un estado concreto [127]. Cuanto más bajo sea su valor, más complejo será el sistema [129].

- Longitud máxima de las líneas diagonales (*Lmax*):

$$Lmax = \max(l_i, i = 1, \dots, N_i), \quad (4.133)$$

donde N_l es el número de líneas diagonales presentes en el RP . Este parámetro está relacionado con el máximo exponente positivo de Lyapunov, ya que proporciona información sobre la divergencia exponencial de la trayectoria del espacio de fase [127].

- Longitud máxima de las líneas verticales (V_{max}):

$$V_{max} = \max(v_i, i = 1, \dots, N_v), \quad (4.134)$$

donde N_v es el número de líneas verticales presentes en el RP . Este parámetro proporciona información similar a L_{max} , y además da información sobre la complejidad de la señal [127], [129].

- Entropía de Shannon de la distribución de la longitud de las líneas diagonales ($ENTR$):

$$ENTR = \sum_{l=1}^{N_l} P(l) \cdot \log[P(l)]. \quad (4.135)$$

Esta característica refleja la complejidad del RP respecto a las líneas diagonales.

- Tendencia ($TREND$): Cuantifica la distribución de los *recurrence points* a lo largo del RP .

$$TREND = \frac{\sum_{i=1}^{\hat{N}} \left(i - (\hat{N}/2) \right) \cdot (REC_i - \langle REC_i \rangle)}{\sum_{i=1}^{\hat{N}} \left[i - (\hat{N}/2) \right]^2}, \quad (4.136)$$

donde \hat{N} es un parámetro de entrada, que debe ser menor que el número de filas del RP (N_l) para excluir los bordes del RP , y REC_i es el número de recurrence points en las líneas diagonales con distancia i a la diagonal principal del RP y $\langle REC_i \rangle$ es el promedio de REC_i a lo largo de todas las diagonales con distancia i a la diagonal principal:

$$REC_i = \frac{1}{N_l - i} \cdot \sum_{j=1}^{N_l - i} RP_{j,j+i} \quad (4.137)$$

$$\langle REC_i \rangle = \frac{1}{\hat{N}} \cdot \sum_{i=1}^{\hat{N}} REC_i \quad (4.138)$$

En este TFM se ha escogido $\hat{N} = N1 - 2$ como en el estudio realizado por *Zbilut & Webber* [125]. Este parámetro proporciona información sobre la no estacionariedad de una señal [125], [127].

Se espera que estos parámetros proporcionen información que permite caracterizar cómo influyen los eventos de apnea el registro nocturno de SpO₂ en niños SAHS positivos.

Teager Energy Operator (TEO)

TEO es un operador que controla la energía no lineal de la señal y se caracteriza por estimar la energía del sistema que generó la señal basándose en consideraciones mecánicas y físicas más que en la propia energía de la señal [130]. A partir de este operador se define la energía no lineal (*Non-linear Energy, NE*) de una señal $\{x(t)\} = x(1), x(2), \dots, x(N)$ como [131]:

$$NE[x(k)] = x(k)^2 - x(k-1) \cdot x(k+1), k = 2, \dots, N-1. \quad (4.139)$$

NE tiene mucha utilidad en aplicaciones de tiempo real ya que es una característica instantánea que solo depende de tres muestras de la serie temporal. También se define *NE* en el dominio de la frecuencia, a partir de la transformada de Fourier $X(f)$ como [130]:

$$NE[X(f)] = X(f)^2 - x(f-1) \cdot X(f+1) \quad (4.140)$$

A partir de *NE* en el dominio del tiempo y en de la frecuencia, en este TFM se han extraído las siguientes características [130]:

- Energía no lineal promedio en el dominio del tiempo (*Average Non-linear Energy in time domain, ANE_t*). Se define como:

$$ANE_t = \frac{1}{N} \cdot \sum_{k=0}^{N-1} NE[x(k)], \quad (4.141)$$

donde N es el número de muestras de la señal. Este parámetro evalúa la no linealidad de los registros de SpO₂ en el dominio del tiempo.

- Energía no lineal promedio en el dominio de la frecuencia (*Average Non-linear Energy in frequency domain, ANE_f*). Se define como:

$$ANE_f = \frac{1}{N} \cdot \sum_{f=f_i}^{NFFT} NE[PSD(f)] \quad i = 1, \dots, N_{FFT}, \quad (4.142)$$

donde $NFFT$ es el número de puntos de la PSD, estimada con el método de Welch igual que en el apartado 5.2.3.1 de este TFM. Este parámetro evalúa la no linealidad de los registros de SpO₂ en el dominio de la frecuencia.

- ANEf en la banda de interés de la PSD (ANE_{fBI}). Se define como:

$$ANE_{fBI} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{f=f_i}^N NE[PSD(f)], i = 1, \dots, N, \quad (4.143)$$

donde N es el número de puntos de la PSD en la banda de interés. Este parámetro evalúa la no linealidad de los registros de SpO_2 en la banda de interés de la PSD .

Se espera que estos parámetros reflejen diferencias entre grupos de población, debido a la mayor no linealidad de los registros de SpO_2 y sus $PSDs$ asociadas a los eventos de apnea.

5.2 SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Tras la etapa de extracción de características, la información contenida en un registro queda sintetizada y codificada mediante un conjunto más o menos amplio de parámetros. Desde un punto de vista computacional, la selección de variables aporta varias ventajas a la hora de optimizar un modelo representado por un elevado conjunto de parámetros [132]:

- Facilita la visualización y comprensión de los datos.
- Reduce las necesidades de recursos en cuanto a coste computacional (cálculo de variables innecesarias) y almacenamiento de variables.
- Reduce los tiempos de entrenamiento y coste computacional.

Desde el punto de vista de la clasificación, a pesar de reducir la información de entrada al modelo, la selección de características proporciona notables mejoras [133], [134]:

- Permite eliminar información redundante debido a características de entrada con un grado de correlación alto.
- Pueden detectarse aquellas características que mejor se complementan entre sí, aportando información útil para la clasificación al aplicarse simultáneamente.
- La complejidad del clasificador se reduce al disminuir el número de características de entrada al mismo. Como consecuencia, la capacidad de generalización del clasificador se ve incrementada.

- Permite abordar el problema del sobreentrenamiento (*overfitting*).
- Permite abordar el problema del trabajo en espacios de alta dimensionalidad y mejorar la capacidad de predicción de los clasificadores.

Según su relación con la etapa de clasificación, los métodos de selección de subconjuntos óptimos de características se pueden dividir en [132], [135]:

- Metodologías indirectas (*filter methods*). Se aplican como una etapa de preprocesado independiente del clasificador.
- Metodologías directas (*wrapper methods*). Emplean la precisión del clasificador seleccionado como métrica para evaluar cada subconjunto de variables.
- Metodologías embebidas (*embedded methods*). Integran la tarea de selección en el propio proceso de entrenamiento del clasificador.

En este estudio se han aplicado dos técnicas de selección de características distintas: la selección de características bidireccional por pasos y el FCBF. El primer método es un *embedded method* mientras que el segundo es un *filter method*

5.2.1 Selección de características bidireccional por pasos

Los algoritmos secuenciales de selección hacia adelante (*sequential forward selection*) y eliminación hacia atrás (*sequential backward elimination*) permiten explorar el espacio original de p características en busca de un subconjunto de las mismas, sin necesidad de evaluar todas las combinaciones posibles [136]. Esta metodología de exploración da lugar a un grupo de subconjuntos anidados de características, como resultado de ir incorporando o eliminando variables secuencialmente [132], [137]. Las principales ventajas de los métodos secuenciales son la eficacia computacional y la robustez frente al sobre-entrenamiento [137]. Su principal limitación es que, una vez que una variable es seleccionada o eliminada no es posible descartarla o re-seleccionarla en pasos posteriores [137], [138]. Esta limitación ha sido superada integrando en cada paso del algoritmo tanto la incorporación como la eliminación de variables [139]. Estos algoritmos se conocen como selección bidireccional por pasos hacia adelante (*forward stepwise selection*) y eliminación bidireccional por pasos hacia atrás (*backward stepwise elimination*) [139]. Los algoritmos bidireccionales pueden ser inicializados partiendo del conjunto vacío o del conjunto completo de características, así como de un subconjunto preliminar de variables [140].

El método bidireccional de selección de características paso a paso hacia adelante empleado en este TFM se basa en el algoritmo desarrollado por *Hosmer & Lemeshow* [141]. Este método es desarrollado para clasificación con LR, pero es generalizable

al uso de cualquier otro clasificador, como el LDA. En este estudio, se ha realizado selección de características bidireccional por pasos mediante LDA (*Stepwise Linear Discriminant Analysis*, SLDA) y LR (*Stepwise Logistic Regression*, SLR).

En este método, para determinar cuáles de las características son significativas y deben mantenerse en el modelo o cuáles proporcionan información redundante y deben ser eliminadas del mismo, se comparan modelos LR que se diferencian en un grado de libertad [142]. De esta forma, la importancia de una variable se define en términos del p -valor correspondiente a la razón de verosimilitud o estadísticos equivalentes [141]. El algoritmo empleado se describe a continuación:

- **Paso 0.** El punto de partida es un modelo de LR construido únicamente a partir del término constante β_0 . Se comprueba cual es la variable original más significativa construyendo un modelo para cada una de ellas y comparándolo mediante la prueba de la razón de verosimilitud con el modelo del término constante. Para cada variable individual, se calcula el estadístico y su p -valor, $p_j^{(0)}$. La variable más significativa, x_{e1} será aquella con un menor p -valor:

$$p_{e1}^{(0)} = \min(p_i^{(0)}). \quad (4.144)$$

Esta variable se considerará suficientemente significativa para entrar en el modelo si su p -valor es menor que un determinado umbral (α_E) ($p_{e1}^{(0)} < \alpha_E$). En caso contrario, el algoritmo se detendrá sin haber seleccionado ninguna variable. Este umbral suele estar comprendido entre 0.05 y 0.35 [141]. El primero se considera restrictivo y que puede dejar fuera del modelo variables importantes, mientras que el segundo permite la entrada de un mayor número de características.

- **Paso 1.** Se parte de un modelo LR que contiene el término constante y la variable x_{e1} . Para ver si alguna de las $(n - 1)$ variables restantes es significativa, se ajustan $(n - 1)$ modelos LR que contengan el término constante, x_{e1} y x_j , con $j = 1, 2, \dots, n$ y $j \neq e1$. Estos modelos se comparan con el modelo de partida, calculando los estadísticos de la prueba de la razón de verosimilitud y el p -valor $p_j^{(1)}$ asociado para cada modelo. La variable x_{e2} más significativa será la que cumpla:

$$p_{e2}^{(1)} = \min(p_j^{(1)}). \quad (4.145)$$

Esta variable entrará en el modelo si $p_{e2}^{(1)} < \alpha_E$, haciendo que el algoritmo evolucione al siguiente paso. En caso contrario el algoritmo habrá terminado.

- **Paso 2.** Se parte del modelo que contiene el término constante x_{e1} y x_{e2} . En este paso se añade al algoritmo la posibilidad de eliminar variables del modelo previamente seleccionadas. Esto se hace con el objetivo de evaluar

si, una vez introducida x_{e2} , la variable x_{e1} sigue aportando información significativa. En este sentido, se forman tantos modelos como variables se han introducido en los pasos anteriores, dejando fuera de cada uno de ellos solamente una de dichas variables. Cada modelo así construido se compara con el modelo de partida y se calcula el p -valor, $p_{-ei}^{(2)}$. La variable candidata a ser eliminada, x_{r2} , será aquella que cumpla:

$$p_{-r2}^{(12)} = \min(p_{-ei}^{(2)}). \quad (4.146)$$

La variable candidata será eliminada del modelo si supera un umbral de rechazo α_R , que ha de ser mayor que α_E . Este umbral suele estar comprendido entre 0.2 y 0.9 [141]. Tras el procedimiento de eliminación, se vuelve a evaluar la inclusión de más variables en el modelo. Para ello se forman modelos con el término constante, x_{e1} , x_{e2} y cada una de las restantes variables. Cada uno de estos modelos se compara con el modelo resultante tras el proceso de eliminación. Como en los pasos anteriores, si una variable candidata x_{e3} , asociada al menor p -valor $p_{e3}^{(2)}$, cumple que $p_{e3}^{(2)} < \alpha_E$, esta variable se incluye en el modelo. En caso contrario el algoritmo termina.

- **Pasos sucesivos.** En cada paso siguiente, el algoritmo realiza un procedimiento de evaluación de la condición de salida de variables seguido de un procedimiento de evaluación de la condición de entrada de variables.
- **Final del algoritmo.** El algoritmo termina cuando las n variables del espacio de características han sido incluidas en el modelo o bien cuando ninguna de las variables candidatas cumple la condición de entrada y ninguna de las variables incluidas cumple la condición de salida.

En este TFM se ha empleado este algoritmo bidireccional de selección de características por pasos hacia adelante para explorar el espacio de 105 características de oximetría derivadas de la señal de SpO₂. El test estadístico empleado en las comparaciones entre modelos LR fue la razón de verosimilitud [141], mientras que para comparar modelos LDA entre sí se empleó la R del F -test de Rao [141]. El objetivo de esta metodología es obtener un subconjunto óptimo de características que maximice la información que las características de la señal de SpO₂ aportan a los modelos LR y LDA para una mejor detección automática del SAHS. También se han aplicado las características obtenidas mediante SLDA y SLR al clasificador MLP.

5.2.2 Fast Correlation- Based Filter (FCBF)

El FCBF es un algoritmo automático de selección independiente del clasificador aplicado posteriormente a las características seleccionadas (*filter method*). Es un

método que ha demostrado su utilidad en estudios previos sobre aplicaciones biomédicas [143]. FCBF realiza un análisis de la relevancia y la redundancia de las características de entrada [144]. El propósito de este método es descartar las características x_i que compartan más información con las otras que con la variable dependiente de interés y [143]. En este trabajo, y es un vector que contiene el AHI de cada sujeto.

FCBF se basa en la medida de *Symmetric Uncertainty* (SU), que es una normalización de la *Information Gain* (IG) entre dos variables. El algoritmo consta de dos pasos [144]:

1. Se analiza la relevancia de las características x_i : calculando la SU entre cada característica x_i y la clase y .

$$SU(x_i, y) = 2 \cdot \left[\frac{IG(x_i|y)}{H(x_i) + H(y)} \right], i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.147)$$

$$\text{donde } IG(x_i|y) = H(x_i) - H(x_i|y), i = 1, 2, \dots, N, \quad (4.148)$$

y se pueden calcular estas entropías según las ecuaciones 4.60-4.62. El valor de SU se encuentra entre 0 y 1. $SU = 0$ indica que las dos variables son independientes, mientras que $SU = 1$ indica que a partir de una variable se puede predecir completamente la otra. Luego cuanto más grande sea SU , más información comparte la característica correspondiente con la clase y , más relevante es esa característica. A partir de los valores de $SU(x_i, y)$ se ordenan desde la más relevante a la menos relevante [144]. Finalmente, se seleccionan las características relevantes. Para esto hay varios criterios, siendo los más relevantes los siguientes [118], [144]:

- $FCBF_{(0)}$: Se seleccionan como relevantes todas las características.
- $FCBF_{(log)}$: Se seleccionan como relevantes las características cuyo valor de SU sea mayor que $N/\log(N)$, siendo N el número de características.
- $FCBF_{(mean)}$: Se seleccionan como relevantes las características cuyo valor de SU sea mayor que la media de todos los valores $SU(x_i, y)$.

En este trabajo se ha aplicado el primer criterio, considerando que todas las características propuestas, al proceder de enfoques complementarios de procesamiento de señal, aportan información relevante, limitando por tanto la selección a un análisis de redundancia.

2. Se analiza la redundancia que hay en el conjunto de características relevantes para determinar las características predominantes, calculando la SU entre cada par de características de manera secuencial empezando por las más relevantes. De manera iterativa se hace lo siguiente :

- i. Se selecciona la característica x_i con un valor mayor de $SU(x_i, y)$ como característica predominante.
- ii. Se calcula la $SU(x_i, x_j)$ entre el resto de características x_j con $SU(x_j, y) < SU(x_i, y)$, y la última característica predominante seleccionada x_i . Las características para las que $M \cdot SU(x_i, x_j) \geq SU(x_j, y)$ se considera que la característica x_j es redundante, eliminándose esta característica. En este trabajo se ha probado con valores $M = 1, M=0.95$ y $M=0.9$. El objetivo de relajar este criterio disminuyendo M es poder seleccionar un mayor número de características que sean explicativas de parte de la clase y .
- iii. De las características x_j que no han sido eliminadas al no ser redundantes respecto a x_i , se selecciona la que tenga mayor valor $SU(x_i, y)$ como característica predominante y se volvería al paso ii, para eliminar las características redundantes respecto a ella. Se realiza este procedimiento hasta que no queden características que no sean ni predominantes ni redundantes.

Finalmente, se obtiene como subconjunto óptimo el conjunto de características que han sido seleccionadas como predominantes en el proceso.

5.3 CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Tras el proceso de selección de características bidireccional por pasos se ha obtenido un subconjunto reducido del espacio de características original. Estas variables seleccionadas son la entrada de un clasificador, que va a tomar estas características y las va a asignar a una de las categorías de clasificación. En este TFM, se emplean tres clasificadores: LDA, LR y MLP. Se ha empleado LDA al ser el clasificador convencional de referencia, LR ha sido escogido ya que es un clasificador estadístico que no asume condiciones de normalidad y homocedasticidad de los datos, y la red neuronal MLP se ha utilizado debido a que permite abordar problemas más complejos y se adapta a la naturaleza de los datos.

5.3.1 Análisis Discriminante Lineal (LDA)

LDA es un modelo de clasificación que divide el espacio de características de entrada en regiones de decisión, siendo la frontera que las separa una función lineal.

En reconocimiento estadístico de patrones, un vector de características de entrada $\mathbf{y} = [y_1, \dots, y_l] \in \mathfrak{R}^l$ debe ser asignado a una de las c categorías w_1, \dots, w_c . Cada vector \mathbf{y} perteneciente a la clase w_j ($j = 1, \dots, c$) es una observación elegida aleatoriamente de la probabilidad condicionada a la clase $p(\mathbf{y}|w_j)$. El clasificador puede ser visto como una función $f: \mathfrak{R}^l \rightarrow \{w_1, \dots, w_c\}$ [145]. La regla de decisión

de Bayes permite minimizar la probabilidad de error en la etapa de clasificación [133]. Esta regla se puede definir de la siguiente manera:

$$\text{Se decide } w_j \text{ para } y \text{ si: } p(y|w_j)P(w_j) = \max_{j=1,\dots,c} p(y|w_j)P(w_j), \quad (4.149)$$

donde $P(w_j)$ es la probabilidad a priori de la clase w_j .

LDA requiere que las funciones de densidad de probabilidad condicionada de cada clase $p(y|w_j)$ sigan una distribución normal, y que las matrices de covarianza de las clases sean idénticas (homocedasticidad) [146].

Sustituyendo la función estimada normal y multivariante $p(y|w_j)$ en la ecuación 4.150 y tomando el logaritmo natural se llega a la regla [145]:

$$\text{Se decide } w_j \text{ para } y \text{ si } h_j(y) = \max_{j=1,\dots,c} h_j(y), \quad (4.150)$$

donde $h_j(y)$ es la función discriminante para la clase w_j :

$$h_j(y) = \mu_j^T \Sigma^{-1} y - \frac{1}{2} \mu_j^T \Sigma^{-1} \mu_j + \ln P(w_j), \quad (4.151)$$

donde μ_j son el vector de medias de la clase w_j y Σ es la matriz de covarianza de los datos agrupados. Esta regla de clasificación se conoce como LDA ya que define una frontera de decisión lineal en el espacio de características [145].

5.3.2 Regresión Logística (LR)

La LR binaria permite estimar la probabilidad de que se produzca el suceso definido por una variable respuesta o dependiente dicotómica en función de los valores que adopten una o varias variables explicativas o independientes [146]. Esta capacidad hace que frente a otras metodologías de clasificación como LDA, que requieren que las variables independientes sean normales y homocedásticas, LR no realice ninguna suposición a priori sobre la naturaleza estadística de los datos [141], [146].

La forma más sencilla de explicar la relación entre la variable respuesta y las variables independientes sería mediante el modelo lineal [141], [142]:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni} + \varepsilon_i, \quad (4.152)$$

donde $y_i = \{0,1\}$ es cada uno de los dos valores que puede tomar la variable dicotómica dependiente Y , $\beta = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n]$ es el vector de parámetros del modelo $\mathbf{B} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ y ε_i denota un error para el que se cumple que $E[\varepsilon_i] = 0$. Sin embargo, a pesar de su sencillez, el modelo lineal no es el más adecuado cuando la naturaleza de los datos no es lineal [141], [142]. Para garantizar que la respuesta del modelo se encuentre entre 0 y 1 y pueda ser interpretada en términos de probabilidad, el modelo *logit* aplica una transformación no lineal dada por una

función monótona, creciente y acotada entre estos valores [142]. El modelo LR aplica la función de distribución *logística* para modelar la relación entre la probabilidad de que $Y = 1$ condicionada a un determinado valor de x . Si se denota por $\pi(x) = E[Y|x]$ a la esperanza matemática de la variable dependiente Y dados unos valores del conjunto de variables independientes x , la expresión matemática del modelo de LR es la siguiente [141], [142]:

$$g(x) = \text{logit}[\pi(x)] = \ln \left[\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)} \right] = \beta x, \tag{4.153}$$

donde:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta x}}{1+e^{\beta x}}. \tag{4.154}$$

5.3.3 Red Neuronal Perceptrón Multicapa (MLP)

MLP es una red neuronal artificial en la que se construye un modelo usando un paradigma de conectividad inspirado en el cerebro humano. Su arquitectura consiste en varias capas interconectadas (entrada, capas ocultas y salidas), que se componen de unidades simples conocidas como perceptrones [133]. Cada unidad se caracteriza por una función de activación $g_{act}()$ y por sus conexiones con unidades de otras capas. Estas conexiones están asociadas con pesos adaptativos (w_{ij}). La salida del perceptrón sería [133]:

$$z_j = g_{act}(\sum_{i=1}^d w_{ij} \cdot x_i + b_j), \tag{4.155}$$

donde \mathbf{x} es el vector de características de entrada de dimensión d , z_j es el valor de activación y b_j es el sesgo. La función de activación suele ser la función sigmoideal. En la Figura 5.7 se puede ver el esquema de un perceptrón.

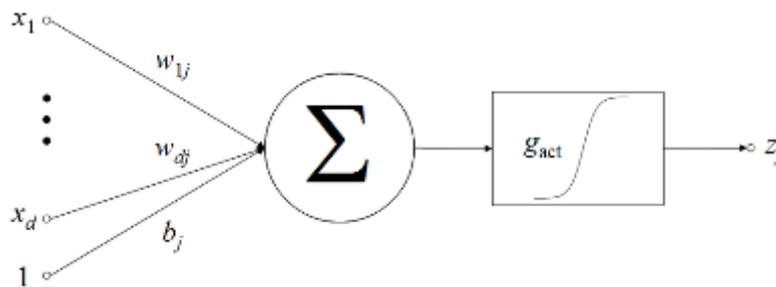


Figura 5.7. Esquema de un perceptrón.

En una red MLP el patrón de entrada alimenta a las neuronas de la primera capa, que calcula su valor de salida según la ecuación 4.155. La salida de esta capa actúa como patrón de entrada de la siguiente capa que calcula su valor de salida de nuevo

mediante la ecuación 4.155, y así hasta la capa de salida, en la que los valores de salida obtenidos son la respuesta de la red MLP al vector de características de entrada [133]. En la Figura 5.8 se puede ver un esquema genérico de la red MLP con una única capa oculta y N_o neuronas en la capa de salida.

Al no haber bucles de realimentación en la red, se pueden definir las salidas como función explícitas de las entradas y los pesos. El valor de salida de la red neuronal de la red del ejemplo se podría definir entonces de la siguiente manera [133]:

$$y_k = f_k(x, w) = g_l \left\{ \sum_{j=1}^{N_H} w_{jk} \cdot g_t \left(\sum_{i=1}^d w_{ij} \cdot x_i + b_j \right) + b_k \right\}, k = 1, \dots, N_o, \quad (4.156)$$

donde d es el número de características del vector de entrada, N_H es el número de neuronas de la capa oculta, w_{jk} son los pesos que conectan la salida de las neurona h_j de la capa oculta con la neurona σ_k de la capa de salida, w_{ij} son los pesos que conectan la característica i del vector de entrada con la neurona h_j de la capa oculta, b_j es el bias asociado a la neurona de la capa oculta j , $g_l()$ es la función de activación de la capa de salida y $g_t()$ es la función de activación de la capa oculta. En este TFM se han empleado dos neuronas en la capa de salida, una para la clase SAHS positivo y otra para la clase SAHS negativo [133].

La red neuronal lleva un proceso de aprendizaje en el que se deben obtener los pesos óptimos de la red w_{ij} . Estos son inicializados aleatoriamente y después se ajustan para un conjunto de datos de entrenamiento descritos por pares (\mathbf{x}^n, t^n) que son el patrón de entrada d -dimensional (d características de entrada) y el valor de salida asociado correspondiente. Estos datos pueden ser descritos mediante la función de densidad de probabilidad $p(\mathbf{x}, t)$ que se expresa como [133]:

$$p(\mathbf{x}, t) = p(t|\mathbf{x}) \cdot p(\mathbf{x}), \quad (4.157)$$

donde $p(t|\mathbf{x})$ es la densidad de probabilidad de t condicionado a \mathbf{x} y $p(\mathbf{x})$ es la densidad de probabilidad de \mathbf{x} . El término $p(\mathbf{x})$ no es relevante en redes MLP. La red MLP pretende modelar $p(t|\mathbf{x})$ para conseguir predecir t a partir de \mathbf{x} . Estas redes se pueden utilizar tanto en clasificación como en regresión [133].

En este estudio se ha aplicado una red neuronal MLP para abordar un problema de clasificación binaria, representando el objetivo t la pertenencia al grupo SAHS positivo ($t = w_1$) o al grupo SAHS negativo ($t = w_0$). Se ha entrenado la red MLP para estimar la probabilidad de que un patrón de entrada \mathbf{x} se corresponda con un sujeto afectado por SAHS $p(w_1|\mathbf{x})$. Al ser un problema de clasificación binario, se puede modelar $p(t|\mathbf{x})$ como [133]:

$$p(t|\mathbf{x}) = y^t \cdot 1 - y^{1-t}. \quad (4.158)$$

A partir de esta interpretación, se puede aplicar el principio de verosimilitud para tratar de obtener los pesos de la red. Esto es equivalente a minimizar la siguiente función de error [133]:

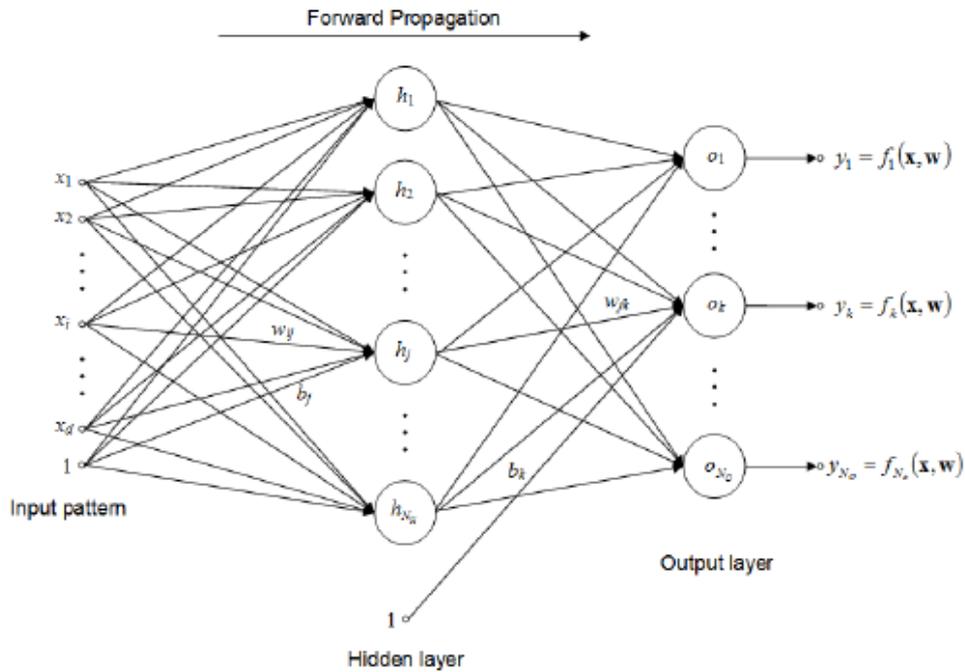


Figura 5.8. Esquema de una red MLP genérica con una única capa oculta con N_H neuronas y N_O neuronas en la capa de salida.

$$E_D = - \sum_{n=1}^N [(t^n) \cdot \log (y^n) + (1 - t^n) \cdot \log (1 - y^n)] p(t|\mathbf{x}) = y^t \cdot (1 - y)^{1-t}. \tag{4.159}$$

que es conocida como la función de error de la entropía cruzada (*cross-entropy error function*).

Este problema de optimización no tiene solución analítica, debido a la dependencia no lineal de la función de error con los pesos de la red. Para encontrar el valor óptimo se usan procedimientos iterativos. La mayor parte de ellos se basan en el enfoque de propagación hacia atrás (*backpropagation*), que propagan el error de la capa de salida a las capas anteriores, derivando la función de error respecto a los pesos de la red [147]. El procedimiento iterativo consiste en calcular las derivadas de la función de error de la salida de la red, ajustar los pesos y calcular la salida y volver a calcular la función de error con un número de iteraciones máximo. La técnica más común se denomina *gradient descent* [133].

Para controlar que las redes no sean muy complejas se añade un término de penalización a la función de error. Este término, conocido como parámetro de regularización, disminuye el *overfitting*. Habitualmente se añade un término de penalización a la función de error igual a la suma cuadrática de los pesos de la red ponderada por un factor de regularización α [148]:

$$E = E_D + \alpha \sum_i w_i^2 \tag{4.160}$$

En este TFM se ha usado una red MLP con una capa oculta y la función de activación *logistic*, se ha aplicado regularización y el algoritmo de optimización de los pesos ha sido el método *scaled conjugate gradient* con un número máximo de 50 iteraciones, para prevenir el *overfitting*. Otros estudios han empleado redes neuronales MLP con una capa oculta y el algoritmo de optimización de los pesos *scaled conjugate gradient* en la ayuda al diagnóstico del SAHS en adultos obteniendo un buen rendimiento diagnóstico [149], [150]. Se ha entrenado la red para obtener también los valores óptimos de N_H y α , con el conjunto de entrenamiento y empleando validación cruzada dejando uno fuera (*leave-one-out cross-validation, loo-cv*) con diez inicializaciones distintas para evitar un sesgo asociado a la inicialización de los pesos, del mismo modo que en los otros estudios [149], [150].

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.4.1 Estacionariedad de la señal de SpO₂

Las señales biomédicas se consideran no estacionarias, lo que implica que sus propiedades estadísticas varían con el tiempo. Esta propiedad supone una limitación para muchos de los métodos convencionales de procesamiento de señal, especialmente los métodos espectrales basados en la transformada de Fourier. Si no se cumple esta condición de estacionariedad, se van a obtener resultados sesgados.

Sin embargo, la señal de SpO₂ tiende a permanecer constante en torno al 96% en los sujetos de control, mientras que los enfermos de SAHS pueden presentar profundas pero muy lentas desaturaciones. Al ser lentas estas desaturaciones (se puede decir que la SpO₂ es una señal de variación lenta) no se producen cambios transitorios. Esto se corresponde con el hecho de que el contenido espectral de la señal de SpO₂ esté en la banda de muy bajas frecuencias, como se ha visto anteriormente en el histograma de la Figura 5.2.

En este estudio, para la mayoría de los métodos de análisis de la señal de SpO₂ en el dominio del tiempo (índices de oximetría clásicos, parámetros estadísticos y métodos no lineales) se ha dividido cada registro de SpO₂ en segmentos de 1500 muestras, correspondientes a un periodo de 1 minuto de la señal, tiempo suficiente grande como para incluir varios episodios de apnea, y suficientemente corto como para asumir estacionariedad. En cambio, para las técnicas de análisis espectral (PSD, STFT y HOS) se han empleado segmentos de mayor duración (10 minutos) para obtener información sobre el carácter cuasiperiódico de las desaturaciones.

5.4.2 Test no paramétrico de Mann-Whitney

Las diferentes técnicas paramétricas de análisis de la varianza se engloban comúnmente bajo la denominación abreviada de ANOVA (*ANalysis Of VAriance*). El planteamiento más simple de análisis de la varianza consiste en determinar en qué medida se puede atribuir la variabilidad de una variable cuantitativa a otra variable cualitativa nominal denominada factor. Éste es el denominado ANOVA de un solo

factor o vía, que puede tener dos o más categorías o muestras. El caso particular de ANOVA de una vía cuando es aplicado sobre dos muestras o grupos de población se denomina test de Student [151].

Para poder aplicar ANOVA es necesario que cumplir una serie de condiciones estadísticas [146]:

- Las muestras o grupos de población aleatoriamente seleccionados deben ser independientes.
- Normalidad, la distribución de probabilidad de la variable bajo estudio debe ser normal en cada uno de los grupos o muestras
- Homocedasticidad de las muestras, es decir que todos los grupos de población tengan la misma varianza.

Sin embargo, los parámetros extraídos de los registros de SpO₂ para ambos grupos de población, aunque son independientes, no todos cumplen la condición de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnoff) y la de homocedasticidad (prueba de Levene). Por lo tanto, al no ser posible asumir las condiciones para la aplicación de ANOVA, es necesario utilizar test estadísticos no paramétricos, como el test de Wilcoxon, el test de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis.

En este TFM se ha aplicado el test no paramétrico de Mann-Whitney, que es el más adecuado cuando se tienen dos grupos de población, para buscar diferencias estadísticas significativas entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo para las características bajo estudio.

5.4.3 Medidas de la capacidad de clasificación de un test diagnóstico

La utilidad de un test diagnóstico se puede expresar a partir de diferentes parámetros que se agrupan por pares, formando así pares de medidas complementarias. Estas medidas se suelen obtener a partir de la matriz de confusión, que compara los resultados del test bajo estudio con los resultados del test de referencia estándar. Los elementos de esta matriz al evaluar un test diagnóstico que trata de diferenciar entre dos muestras de población (patología negativa vs. patología positiva) son las siguientes:

- Verdaderos positivos (*True Positives, TP*). Es el número de sujetos realmente enfermos o positivos (según el test de referencia) que han sido determinados como tales por el test bajo estudio.
- Falsos negativos (*False Negatives, FN*). Es el número de sujetos realmente enfermos que han sido diagnosticados como negativos o sanos por el test a evaluar.

- Verdaderos negativos (*True Negatives, TN*). Es el número de sujetos negativos correctamente diagnosticados por el test bajo estudio.
- Falsos positivos (*False Positives, FP*). Contabiliza el número de sujetos negativos incorrectamente clasificados como enfermos por el test a evaluar.

A partir de los elementos de la matriz de confusión, se han calculado las siguientes métricas:

- Sensibilidad (*Sensitivity, Se*). Determina el porcentaje de sujetos positivos correctamente clasificados por el test bajo estudio. Viene determinada por:

$$Se = \frac{TP}{TP+FN}. \quad (4.161)$$

- Especificidad (*Specifity, Sp*). Determina el porcentaje de sujetos negativos correctamente clasificados por el test a evaluar. Viene determinada por:

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP}. \quad (4.162)$$

- Precisión (*Accuracy, Acc*). Determina el porcentaje de sujetos correctamente clasificados. Viene determinada por:

$$Acc = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}. \quad (4.163)$$

- Valor predictivo positivo (*Positive Predictive Value, PPV*). Determina el porcentaje de sujetos clasificados como sujetos positivos correctamente por el test a evaluar. Viene determinada por:

$$PPV = \frac{TP}{TP+FP}. \quad (4.164)$$

- Valor predictivo negativo (*Negative Predictive Value, NPV*). Determina la porcentaje de sujetos clasificados como sujetos negativos correctamente por el test a evaluar. Viene determinada por:

$$NPV = \frac{TN}{TN+FN}. \quad (4.165)$$

- Razón de verosimilitud positiva (*LR+*). Determina el ratio del porcentaje de sujetos positivos correctamente clasificados respecto al porcentaje de sujetos negativos mal clasificados por el test a evaluar. Viene determinada por:

$$LR+ = \frac{S}{1-E}. \quad (4.166)$$

- Razón de verosimilitud negativa ($LR-$). Determina el ratio del porcentaje de sujetos positivos mal clasificados respecto al porcentaje de sujetos negativos bien clasificados por el test a evaluar. Viene determinada por:

$$LR- = \frac{1-S}{E}. \quad (4.167)$$

5.4.4 Curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC)

Uno de los objetivos fundamentales de las curvas ROC es hallar un umbral de decisión óptimo con el que, a partir de una característica dada, poder determinar si un sujeto pertenece a un grupo diagnóstico o a otro en función de ella. Este tipo de análisis se basa en que, al examinar la capacidad diagnóstica de un test, no se obtiene un único valor de sensibilidad y otro de especificidad [152]. Se producen al menos tantos pares sensibilidad-especificidad como el número de sujetos de los que consta la base de datos incluida en el estudio, ya que de cada registro se puede obtener un umbral de decisión.

En este sentido, la curva ROC es un gráfico en el que se representa todo el rango de pares sensibilidad-especificidad obtenidos de una determinada característica o modelo. El eje de ordenadas representa todos los valores de sensibilidad, mientras que en el de abscisas se expresan los valores de 1-especificidad [153]. De esta forma, la curva ROC muestra gráficamente la capacidad diagnóstica de un test examinando todos los umbrales de decisión posibles [152].

Cada punto de la curva representa un par (1-especificidad), *vs.* sensibilidad. Como ambos parámetros se pueden expresar entre 0 y 1, se entiende que el caso ideal será el dado por el par (0,1), es decir, un 100% de especificidad y un 100% de sensibilidad, respectivamente [153]. Alcanzar este punto implica que, dado un umbral de decisión, todos los sujetos de un grupo diagnóstico están a un lado de ese umbral y todos los sujetos del grupo diagnóstico opuesto están del otro lado. De esta idea se deriva que el umbral óptimo deseado será aquel que se sitúe más próximo al (0,1) (extremo superior izquierdo del gráfico). Este punto tendrá asociados unos determinados valores de sensibilidad, especificidad y precisión que serán un indicador de la exactitud de la prueba [153]. En la Figura 5.10 se puede ver un ejemplo de curva ROC

Los parámetros de sensibilidad, especificidad y precisión asociados al umbral óptimo no siempre expresan adecuadamente la validez diagnóstica global del test que se está evaluando. Hay situaciones en las que un determinado umbral óptimo puede ofrecer muy buenos resultados en términos de sensibilidad, especificidad y precisión, y sin embargo el resto de puntos de la curva ROC estar muy alejados del punto (0,1). Esto supondría que al trasladar el mismo estudio a un grupo de sujetos diferente, probablemente los resultados no fueran los esperados.

Para evitar este problema se emplea otro parámetro relacionado con las curvas ROC: el área bajo la curva ROC (*Area under ROC*, AROC). Esta característica

expresa la capacidad global de un test diagnóstico en un solo valor [152]. El AROC está comprendido entre 0.5 y 1. Si al realizar el cálculo del AROC ésta fuera inferior a 0.5, se observaría que la curva está mayoritariamente por debajo de la diagonal del cuadrado sobre el que se representa el gráfico. Llegado este caso, habría que cambiar el criterio de positividad de la prueba [153], de tal forma que los sujetos que antes se consideraban positivos con respecto a la prueba se pasen a considerar negativos y viceversa. Así, al realizar de nuevo la curva, ésta quedará por encima de la diagonal principal, y su área será mayor que 0.5.

Atendiendo a esa clasificación, un AROC de 0.80, significaría que un individuo escogido al azar del grupo de SAHS negativo, tendría en el 80% de las ocasiones un valor más elevado en la característica evaluada que el de otro escogido al azar del grupo SAHS positivo [152]. Por tanto, el AROC supone una mejor referencia para la generalización de los resultados del estudio que un único umbral óptimo.

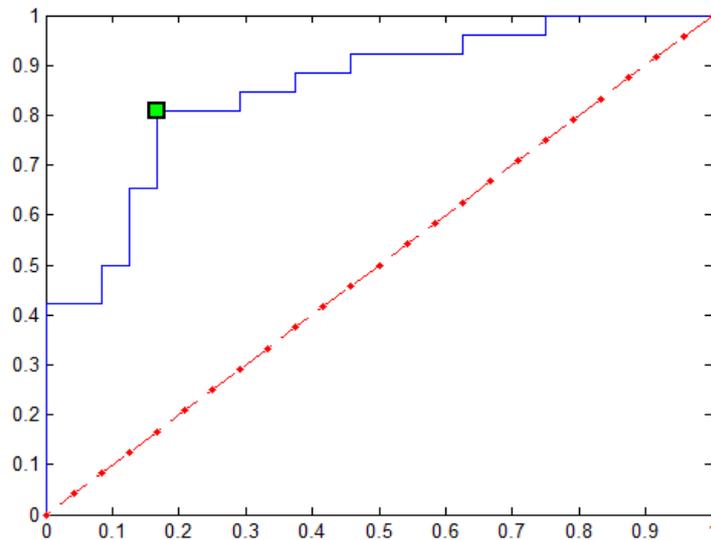


Figura 5.9. Ejemplo de curva ROC. El punto marcado en verde representa el más cercano al caso ideal (0,1). El AROC será el área bajo la curva azul.

Capítulo VI: RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo del TFM. En primer lugar, se recogen los resultados obtenidos en el conjunto de entrenamiento. Se muestran los resultados alcanzados y la capacidad diagnóstica en los métodos de extracción de características, los distintos subconjuntos óptimos obtenidos con los distintos métodos de selección de características y los modelos óptimos LDA, LR y MLP construidos a partir de los subconjuntos óptimos.

Posteriormente, se muestran los resultados y la capacidad diagnóstica de las características individuales y los distintos modelos LDA, LR y MLP en el conjunto de test.

6.1 ENTRENAMIENTO

6.1.1 Extracción de características. Análisis individual.

6.1.1.2 Índices de oximetría clásicos

Los índices de oximetría clásicos se han aplicado para obtener información característica de la señal de SpO₂ que permita cuantificar el número y severidad de los eventos de apnea.

En la Tabla 6.1, se muestran la mediana y el rango intercuartil (mediana [rango intercuartil]) de estos parámetros para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. En la Tabla 6.2, se exponen los resultados de la evaluación de la capacidad diagnóstica de estas características de la señal de SpO₂.

Se observan diferencias significativas (p -valor < 0.01) en todos los parámetros. Sin embargo, solo presentan una capacidad diagnóstica buena [85] (AROC > 0.800) los ODIs y el índice ΔI . Esto se debe a que cuando el número de muestras es elevado es más fácil obtener diferencias significativas elevadas, aunque este hecho no se traduzca posteriormente en un elevado rendimiento diagnóstico. De entre estos parámetros, el que mayor precisión alcanza es el *ODI2* (79.23%) y el que mayor AROC (0.8578) proporciona es el *ODI3*. En la Figura 6.1 se pueden observar las curvas ROC de estos parámetros.

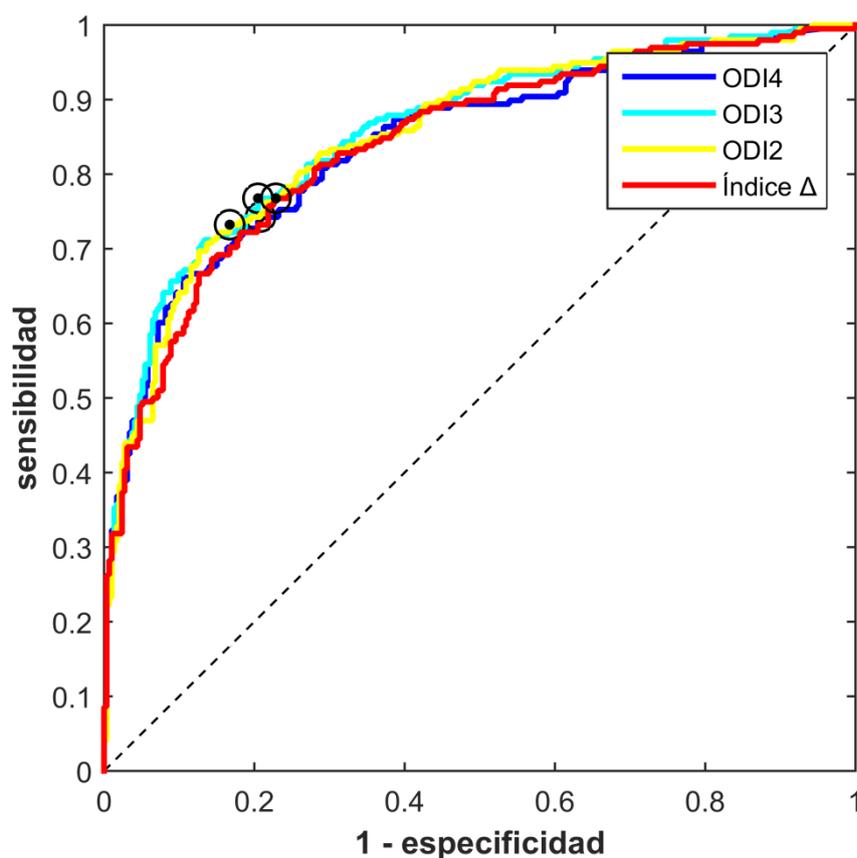


Figura 6.1. Curvas ROC para los parámetros *ODI4*, *ODI3*, *ODI2* e *índice Δ*.

TABLA 6.1 Mediana, rango intercuartil y *p*-valor de los índices de oximetría clásicos para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.

	SAHS positivos	SAHS negativos	<i>p</i> -valor
<i>LO2</i>	81.40 [14.96]	87.80 [9.96]	8.47 e-14
<i>CT92</i>	1.40 [6.79]	0.14 [0.67]	2.83 e-24
<i>CT90</i>	0.49 [4.13]	0.03 [0.24]	4.19 e-23
<i>CT88</i>	0.19 [2.34]	4.58 e-03 [0.10]	4.03 e-20
<i>CT86</i>	0.06 [1.49]	0 [0.06]	6.78 e-16
<i>ODI4</i>	4.54 [9.25]	0.73 [1.37]	4.84 e-38
<i>ODI3</i>	7.29 [13.25]	1.61 [2.33]	2.79 e-41
<i>ODI2</i>	13.50 [19.27]	3.82 [4.58]	5.53 e-40
Δ	188.97 [151.86]	104.84 [53.71]	1.27 e-37
<i>SIT90</i>	9.04 e-03 [0.13]	3.96 e-04 [5.28 e-003]	1.55 e-19
<i>SIT85</i>	6.71 e-04 [0.03]	0 [9.18 e-04]	1.01 e-13

TABLA 6.2 Evaluación diagnóstica de los índices de oximetría clásicos.

	$Se(\%)$	$Sp(\%)$	$PPV(\%)$	$NPV(\%)$	$LR+$	$LR-$	$Acc(\%)$	$AROC$
$LO2$	68.18	64.85	56.72	75.10	1.94	0.49	66.19	0.6984
$CT92$	80.81	67.92	62.99	83.97	2.52	0.28	73.12	0.7701
$CT90$	74.24	68.26	61.25	79.68	2.34	0.38	70.67	0.7618
$CT88$	71.72	68.26	60.43	78.13	2.26	0.41	69.65	0.7395
$CT86$	67.68	69.28	59.82	76.03	2.20	0.47	68.64	0.7049
$ODI4$	74.24	79.18	70.67	81.98	3.57	0.33	77.19	0.8428
$ODI3$	76.77	79.52	71.70	83.51	3.75	0.29	78.41	0.8578
$ODI2$	73.23	83.27	74.74	82.15	4.38	0.32	79.23	0.8518
Δ	76.77	77.13	69.41	83.09	3.36	0.30	76.99	0.8408
$SIT90$	73.23	66.89	59.92	78.71	2.21	0.40	69.45	0.7391
$SIT85$	67.68	65.87	57.26	75.10	1.98	0.49	66.60	0.6865

6.1.1.2 Parámetros estadísticos

Los momentos estadísticos de primer a cuarto orden ($M1-M4$) se han aplicado para obtener información sobre los registros de SpO_2 tanto en el dominio del tiempo ($M1t$, $M2t$, $M3t$ y $M4t$) como en el de la frecuencia ($M1f$, $M2f$, $M3f$ y $M4f$). Además, se han extraído la mediana (*Median*) y el rango intercuartil (*IQR*) de los registros en el dominio del tiempo.

La Tabla 6.3 muestra la mediana y el rango intercuartil de estos parámetros para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. En la Tabla 6.4 se exponen los resultados de la evaluación de la capacidad diagnóstica de estas características de la señal de SpO_2 .

Se observan diferencias significativas (p -valor < 0.01) en la mayoría de los parámetros: $M1t$, $M2t$, $M4t$, $M1f$, $M2f$, *Median* e *IQR*. Sin embargo, solo presentan una capacidad diagnóstica buena [85] ($AROC > 0.800$) los parámetros $M2t$ e *IQR*. El parámetro que mayor precisión (79.23%) y *AROC* (0.8374) alcanza es *IQR*. En la Figura 6.2 se pueden ver las curvas ROC dibujadas para los parámetros $M2t$ e *IQR*.

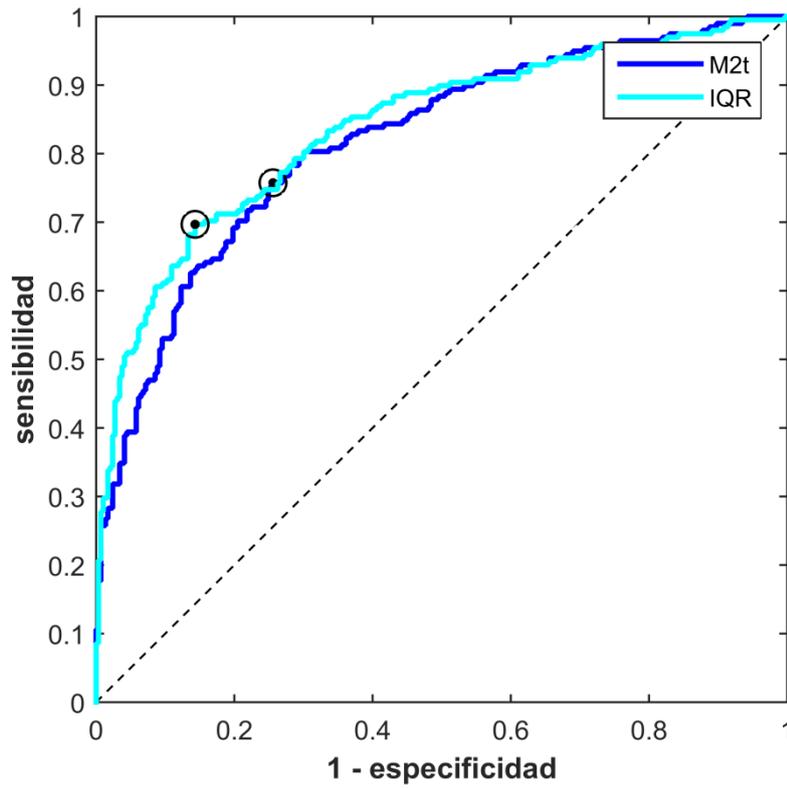


Figura 6.2. Curvas ROC para los parámetros *M2t* e *IQR*.

TABLA 6.3 Mediana, rango intercuartil y *p*-valor de los parámetros estadísticos para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento.

	SAHS positivos	SAHS negativos	<i>p</i> -valor
<i>M1t</i>	87.80 [9.96]	87.80 [9.96]	1.32 e-10
<i>M2t</i>	0.14 [0.67]	0.14 [0.67]	6.13 e-33
<i>M3t</i>	0.03 [0.24]	0.03 [0.24]	2.33 e-01
<i>M4t</i>	4.58 e-03 [0.10]	4.58 e-03 [0.10]	3.55 e-07
<i>M1f</i>	8.72 e-03 [2.90 e-03]	7.54 e-03 [2.55 e-03]	9.88 e-09
<i>M2f</i>	7.51 e-06 [8.43e-06]	5.43 e-06 [5.50 e-06]	4.95 e-06
<i>M3f</i>	0.48 [0.61]	0.61 [0.65]	2.83 e-02
<i>M4f</i>	2.25 [1]	2.38 [0.96]	2.33 e-01
<i>Median</i>	104.84 [53.71]	104.84 [53.71]	9.71 e-10
<i>IQR</i>	3.96 e-04 [5.28 e-003]	3.96 e-04 [5.28 e-003]	6.54 e-37

TABLA 6.4 Evaluación diagnóstica de los parámetros estadísticos.

	<i>Sc</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> (%)	<i>NPV</i> (%)	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc</i> (%)	<i>AROC</i>
<i>M1t</i>	60.61	68.94	56.87	72.14	1.95	0.57	65.58	0.6708
<i>M2t</i>	75.76	74.40	66.67	81.95	2.96	0.33	74.95	0.8178
<i>M3t</i>	54.04	52.90	43.67	63.00	1.15	0.87	53.36	0.5317
<i>M4t</i>	62.63	56.66	49.40	69.17	1.44	0.67	59.06	0.6354
<i>M1f</i>	58.59	65.87	53.70	70.18	1.72	0.63	62.93	0.6524
<i>M2f</i>	54.55	65.19	51.43	67.97	1.57	0.70	60.90	0.6214
<i>M3f</i>	59.09	53.24	46.06	65.82	1.26	0.77	55.60	0.5583
<i>M4f</i>	59.09	50.17	44.49	64.47	1.19	0.82	53.77	0.5317
<i>Median</i>	59.60	67.92	55.66	71.33	1.86	0.59	64.57	0.6626
<i>IQR</i>	69.70	85.67	76.67	80.71	4.86	0.35	79.23	0.8374

6.1.1.3 Análisis Espectral

6.1.1.3.1 Banda de interés

Como paso previo a hallar los parámetros espectrales, se ha determinado la banda de interés del espectro en la que hay mayores diferencias entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo. Para ello, se han representado las PSD promedio para cada grupo y el p -valor del test de Mann-Whitney para cada frecuencia, como se puede ver en la Figura 6.3 y la Figura 6.4, respectivamente.

Un análisis cualitativo de la Figura 6.3 permite observar diferencias visuales en la distribución de las componentes espectrales de los grupos SAHS positivo y SAHS negativo. Para poder determinar una banda de interés de forma cuantitativa hemos empleado el análisis de diferencias estadísticas de la Figura 6.4. En esta figura es posible comprobar que existe una región a muy bajas frecuencias ([0.016-0.039] Hz) en las que las diferencias significativas entre grupos se acentúan (p -valor <0.01). Puesto que con este análisis preliminar se ha encontrado una banda de frecuencias de interés, los distintos métodos de análisis espectral presentados en el capítulo V se han aplicado a la banda 0.016-0.039 Hz del espectro de la señal de SpO₂.

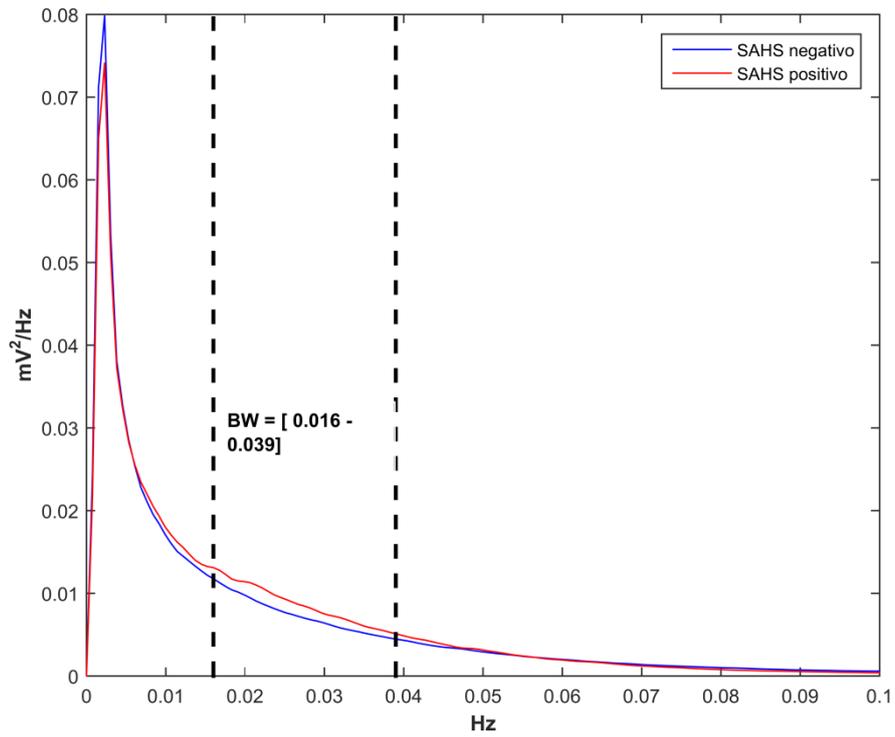


Figura 6.3. Representación conjunta de las PSD promedio para ambos grupos de población en el intervalo 0-0.1 Hz.

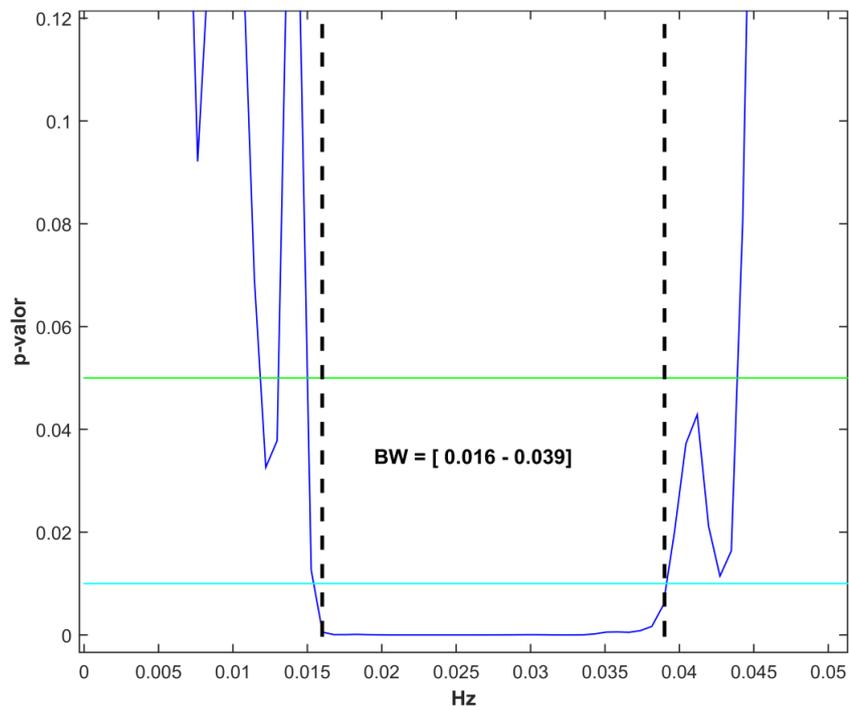


Figura 6.4. Representación del *p*-valor frente a la frecuencia en el intervalo 0-0.05 Hz.

6.1.1.3.2 Parámetros de la PSD

Los parámetros de la PSD se han aplicado para obtener información característica de la señal de SpO₂ relacionada con la repetición recurrente (quasi-periodicidad) de los eventos de apnea.

En la Tabla 6.5 se muestran la mediana y el rango intercuartil de estos parámetros para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. En la Tabla 6.6 se exponen los resultados de la evaluación de la capacidad diagnóstica de estas características de la señal de SpO₂. Se observan diferencias significativas en varios parámetros y las características PT_{BI} y PT muestran un AROC > 0.8 . PT_{BI} alcanza el rendimiento diagnóstico más elevado, con una precisión del 77.39% y AROC de 0.844. En la Figura 6.5 se puede ver la curva ROC de estos parámetros.

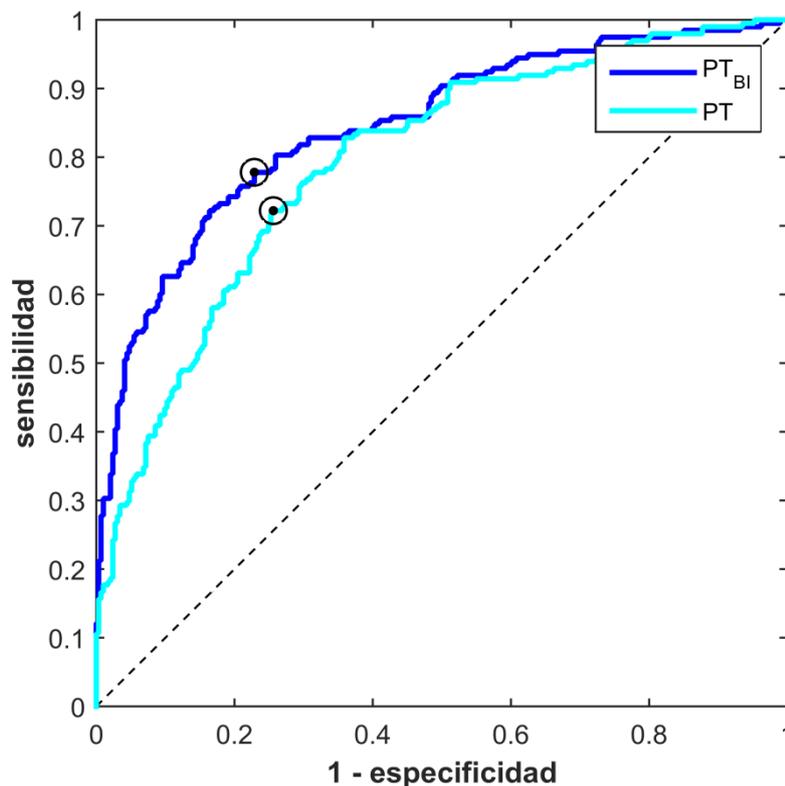


Figura 6.5. Curvas ROC para los parámetros PT_{BI} y PT .

TABLA 6.5 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros de la PSD para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento.

	SAHS positivos	SAHS negativos	p -valor
PT_{BI}	420.67 [653.23]	139.28 [115.64]	2.94 e-38
P_{MA}	1.40e-02 [5.24e-03]	1.25e-02 [4.45e-03]	9.30 e-08
P_R	0.27 [8.98e-02]	2.34e-02 [7.89e-03]	9.88 e-09
MF	2.37e-02 [2.29e-03]	2.37e-02 [1.53e-03]	5.80 e-01
$SpecEn_{BI}$	4.88 [7.26e-02]	4.88 [5.91e-02]	1.99 e-01
ED	0.72 [8.83e-02]	0.75 [7.76e-02]	9.88 e-09
WD	1.71 [5.56e-02]	1.71 [4.27e-03]	1.68 e-01
$H1$	1.29e-04 [1.09 e-04]	2.07e-04 [1.42e-04]	3.84 e-16
$H2$	560.06 [357.05]	661.08 [362.84]	5.79e-06
SPI	5.63e-14 [1.23e-13]	1.04e-13 [2.26e-13]	1.04 e-03
SF	0.95 [5.10e-02]	0.95 [3.71e-02]	1.40 e-01
SCF	1.67 [0.41]	1.71 [0.41]	8.95 e-01
S_s	-1.42e-05 [9.00e-06]	-1.25e-05 [6.52e-06]	5.75e-03
S_d	-12.21 [9.46]	-12.75 [8.22]	5.19 e-01
$SEdge85$	3.28e-02 [1.53e-03]	3.28e-02 [7.63e-04]	4.05 e-01
$SEdge90$	3.28e-02 [7.63e-04]	3.28e-02 [7.63e-04]	3.00 e-01
$SEdge95$	3.66e-03 [7.63e-04]	3.66e-03 [0]	2.22 e-01
P_{mA}	4.39e-03 [2.09e-03]	4.16e-03 [1.76e-03]	3.22 e-02
P_T	1565.96 [2798.25]	563.77 [623.58]	1.95e-28
$SpecEn$	6.25 [0.70]	6.50 [0.86]	1.77e-04

TABLA 6.6 Evaluación diagnóstica de los parámetros de la PSD.

	$Sc(\%)$	$Sp(\%)$	$PPV(\%)$	$NPV(\%)$	$LR+$	$LR-$	$Acc(\%)$	$AROC$
PT_{BI}	77.78	77.13	69.68	83.70	3.40	0.29	77.39	0.8440
P_{MA}	61.62	61.09	51.69	70.20	1.58	0.63	61.30	0.6420
P_R	58.59	65.87	53.70	70.18	1.72	0.63	62.93	0.6524
MF	34.85	69.28	43.40	61.14	1.13	0.94	55.40	0.4856
$SpecEn_{BI}$	55.05	50.85	43.08	62.61	1.12	0.88	52.55	0.5341
ED	58.59	65.87	53.70	70.18	1.72	0.63	62.93	0.6524
WD	49.49	57.00	43.75	62.55	1.15	0.89	53.97	0.5367
$H1$	71.72	64.51	57.72	77.14	2.02	0.44	67.41	0.7165
$H2$	50.00	69.62	52.66	67.33	1.65	0.72	61.71	0.6205
SPI	61.11	55.97	48.40	68.05	1.39	0.69	58.04	0.5872
SF	52.02	55.97	44.40	63.32	1.18	0.86	54.38	0.5393
SCF	58.08	48.46	43.23	63.11	1.13	0.86	52.34	0.5035
S_s	55.56	57.00	46.61	65.49	1.29	0.78	56.42	0.5734
S_d	59.09	48.81	43.82	63.84	1.15	0.84	52.95	0.5517
$SEdge85$	55.05	47.78	41.60	61.14	1.05	0.94	50.71	0.5181
$SEdge90$	49.49	55.29	42.79	61.83	1.11	0.91	52.95	0.5197
$SEdge95$	29.80	79.52	49.58	62.63	1.46	0.88	59.47	0.4040
P_{mA}	54.04	53.24	43.85	63.16	1.16	0.86	53.56	0.5570
P_T	72.22	74.40	65.60	79.85	2.82	0.37	73.52	0.8040
$SpecEn$	54.55	64.16	50.70	67.63	1.52	0.71	60.29	0.5997

6.1.1.3.3 Parámetros de la STFT

Estos parámetros pretenden proporcionar información sobre la variación del espectro de los registros de SpO_2 a lo largo del tiempo. En las Tablas 6.7 y 6.8 se muestran la mediana y el rango intercuartil de estos parámetros para ambos grupos de población y las métricas de rendimiento de estas características.

Se observan diferencias significativas en todos los parámetros excepto $P_{TBISTFT}$ y $SEdge90_{STFT}$. Los parámetros P_{MASTFT} , P_{RSTFT} , SD_{STFT} , $SpecEn_{STFT}$, SF_{STFT} , SB , SCF_{STFT} , $SFlux$ y $V_{T_{BI}}$ muestran un $AROC > 0.8$. De entre estos parámetros, el que mayor

precisión alcanza es SD_{STFT} (78%) y con el que mayor $AROC$ se consigue es VT_{BI} (0.8435). En la Figura 6.6 se muestran las curvas ROC de estos parámetros.

TABLA 6.7 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros de la STFT para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo en el grupo de entrenamiento.

	SAHS positivos	SAHS negativos	p -valor
P_{MASTFT}	1.86 e-03 [7.02 e-05]	1.82 e-03 [1.79 e-05]	5.47 e-34
P_{mASTFT}	2.67 e-06 [1.16e-06]	2.27 e-06 [2.66e-07]	7.28 e-22
P_{RSTFT}	4.41 e-04 [6.50 e-06]	4.38 e-04 [1.23 e-06]	2.47 e-36
$Median_{STFT}$	3.23 e-04 [3.97 e-06]	3.25 e-04 [4.43 e-06]	7.17 e-07
SD_{STFT}	4.80 e-04 [8.76 e-06]	4.76 e-04 [1.51 e-06]	2.53 e-34
$SpecEn_{STFT}$	0.14 [1.83 e-03]	0.14 [3.51 e-04]	2.55 e-36
SC	2.37 e-02 [2.34 e-05]	2.37 e-02 [5.98 e-06]	3.46 e-27
SF_{STFT}	0.42 [1.49 e-02]	0.42 [4.13 e-03]	2.45 e-33
SCF_{STFT}	4.24 [8.96e-02]	4.16 [2.99e-02]	7.59 e-30
SB	-4.18 [8.96e-02]	-4.14 [2.99e-02]	7.94 e-30
$SFlux$	2.73 e-07 [4.80 e-07]	8.35 e-08 [8.67 e-08]	3.06 e-35
$SEDGE85_{STFT}$	3.13e-02 [2.65 e-05]	3.13e-02 [9.30 e-06]	1.26 e-06
$SEDGE90_{STFT}$	3.36 e-02[8.03 e-06]	3.36 e-02 [0]	2.76 e-01
$SEDGE95_{STFT}$	3.55 e-02 [1.64 e-04]	3.54 e-02 [1.42 e-04]	2.49 e-25
$P_{TBI_{STFT}}$	1.02 e+05 [4.10 e+03]	1.03 e+05 [3.07 e+03]	4.83 e-01
VT	4.30 e+06 [3.23 e+06]	2.79 e+06 [1.46 e+06]	4.11 e-24
VT_{BI}	3.31 e+05 [2.15 e+05]	1.98 e+05 [7.92 e+04]	3.40 e-38
V_R	7.51 e-02 [1.93 e-02]	7.05 e-02 [1.93 e-02]	1.67 e-04
P_{TSTFT}	7.43 e+06 [3.15 e+05]	7.55 e+06 [2.34 e+05]	3.01 e-10

TABLA 6.8 Evaluación diagnóstica de los parámetros de la STFT.

	<i>Se</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> (%)	<i>NPV</i> (%)	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc</i> (%)	<i>AROC</i>
P_{MASTFT}	75.25	76.79	68.66	82.12	3.24	0.32	76.17	0.8231
P_{mASTFT}	66.16	78.50	67.53	77.44	3.08	0.43	73.52	0.7555
P_{RSTFT}	72.73	79.86	70.94	81.25	3.61	0.34	76.99	0.8346
$Median_{STFT}$	64.65	63.48	54.47	72.66	1.77	0.56	63.95	0.6318
SD_{STFT}	75.25	79.86	71.63	82.69	3.74	0.31	78.00	0.8248
$SpecEn_{STFT}$	77.78	74.40	67.25	83.21	3.04	0.30	75.76	0.8346
SC	70.71	78.16	68.63	79.79	3.24	0.37	75.15	0.7871
SF_{STFT}	74.24	79.52	71.01	82.04	3.63	0.32	77.39	0.8198
SCF_{STFT}	73.74	75.09	66.67	80.88	2.96	0.35	74.54	0.8017
SB	73.74	75.09	66.67	80.88	2.96	0.35	74.54	0.8016
$SFlux$	74.75	77.82	69.48	82.01	3.37	0.32	76.58	0.8293
$SEDGE85_{STFT}$	56.57	69.28	55.45	70.24	1.84	0.63	64.15	0.6249
$SEDGE90_{STFT}$	27.78	96.25	83.33	66.35	7.40	0.75	68.64	0.5435
$SEDGE95_{STFT}$	70.20	77.13	67.48	79.30	3.07	0.39	74.34	0.7765
$P_{TBI_{STFT}}$	45.96	61.43	44.61	62.72	1.19	0.88	55.19	0.5187
VT	70.71	70.99	62.22	78.20	2.44	0.41	70.88	0.7693
VT_{BI}	75.25	78.16	69.95	82.37	3.45	0.32	76.99	0.8435
V_R	66.16	51.88	48.16	69.41	1.37	0.65	57.64	0.6001
P_{TSTFT}	62.12	67.24	56.16	72.43	1.90	0.56	65.17	0.6674

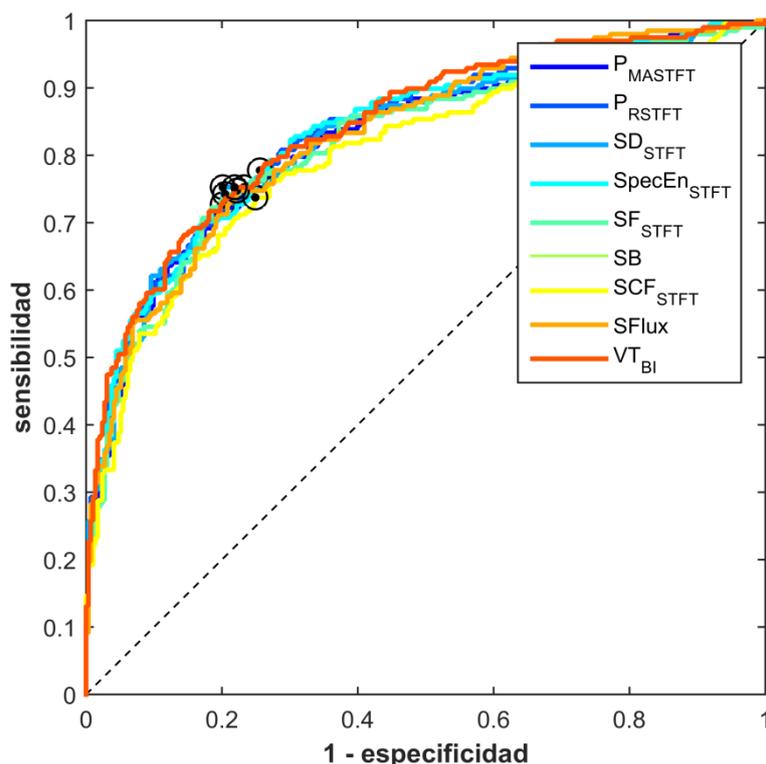


Figura 6.6. Curvas ROC para los parámetros P_{MASTFT} , P_{RSTFT} , SD_{STFT} , $SpecEn_{STFT}$, SF_{STFT} , SB , SCF_{STFT} , $SFlux$ y VT_{BI} .

6.1.1.3.4 Parámetros de High Order Spectra

Los parámetros extraídos del *bispectrum* y la bicoherencia de los registros de SpO_2 pretenden detectar desviaciones de la linealidad, estacionariedad y gaussianidad relacionadas con eventos de apnea. En las Tablas 6.9 y 6.10 se muestran la mediana y el rango intercuartil de estos parámetros para ambos grupos de población y las métricas de rendimiento de estas características, respectivamente.

Se observan diferencias significativas en los parámetros extraídos del *bispectrum*: $PBISP_{BI}$, $PABISP_{BI}$, $H1_{BI}$, $H2_{BI}$, $H3_{BI}$ y $PAQFC_{BI}$. Además, estos parámetros tienen una precisión diagnóstica en torno al 75%. De entre estos parámetros, el que mayor precisión alcanza (75.97%) es $PAQFC_{BI}$ y el que mayor $AROC$ proporciona (0.8142) es $H3_{BI}$. En la Figura 6.7 se pueden ver las curvas ROC correspondientes a estos parámetros.

TABLA 6.9 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros del *bispectrum* y la bicoherencia para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento.

	SAHS positivos	SAHS negativos	p -valor
$WCOB1$	2759.16 [218.18]	2805.72 [257.80]	1.84 e-02
$WCOB2$	11.08 [0.96]	10.83 [0.88]	2.44 e-02
$BicEn1$	8.76 [3.78 e-02]	8.77 [4.18 e-02]	2.54 e-02
$BicEn2$	8.38 [0.12]	8.40 [0.13]	6.21 e-06
$PBISP_{BI}$	3.51 e-02 [9.83 e-02]	6.62 e-03 [1.30 e-02]	6.54 e-32
$PABISP_{BI}$	3.60 e-04 [1.13 e-03]	6.10 e-05 [1.08 e-04]	3.78 e-30
$H1_{BI}$	-4852.12 [1079.21]	-5698.69 [889.80]	6.20 e-32
$H2_{BI}$	-299.12 [66.61]	-353.60 [52.14]	3.62 e-32
$H3_{BI}$	-4973.58 [1053.64]	-5859.04 [872.36]	3.08 e-32
$PAQFC_{BI}$	-1.65 e-03 [4.14 e-03]	2.82 e-04 [5.86 e-04]	4.81 e-32

TABLA 6.10 Evaluación diagnóstica de los parámetros del *bispectrum* y la bicoherencia.

	$Se(\%)$	$Sp(\%)$	$PPV(\%)$	$NPV(\%)$	$LR+$	$LR-$	$Acc(\%)$	$AROC$
$WCOB1$	56.57	55.63	46.28	65.46	1.27	0.78	56.01	0.5595
$WCOB2$	57.58	59.04	48.72	67.32	1.41	0.72	58.45	0.5728
$BicEn1$	59.60	50.17	44.70	64.76	1.20	0.81	53.97	0.5627
$BicEn2$	53.03	55.97	44.87	63.81	1.20	0.84	54.79	0.5598
$PBISP_{BI}$	69.70	79.52	69.70	79.52	3.40	0.38	75.56	0.8125
$PABISP_{BI}$	68.69	78.50	68.34	78.77	3.19	0.40	74.54	0.8033
$H1_{BI}$	69.19	80.20	70.26	79.39	3.50	0.38	75.76	0.8127
$H2_{BI}$	70.20	78.50	68.81	79.58	3.26	0.38	75.15	0.8139
$H3_{BI}$	69.19	80.20	70.26	79.39	3.50	0.38	75.76	0.8142
$PAQFC_{BI}$	68.69	80.89	70.83	79.26	3.59	0.39	75.97	0.8132

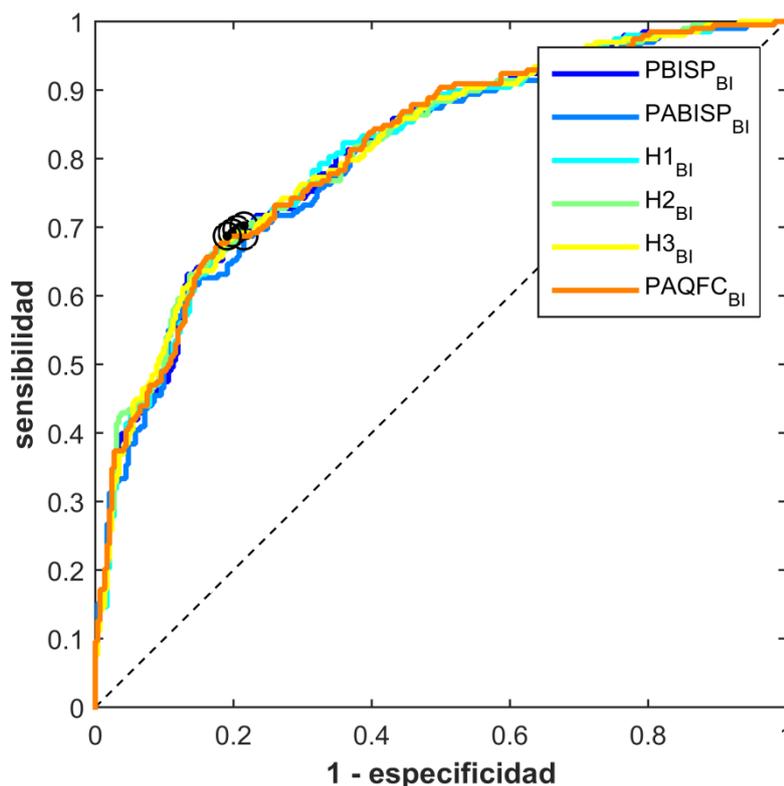


Figura 6.7. Curvas ROC para los parámetros $PBISP_{BI}$, $PABISP_{BI}$, $H1_{BI}$, $H2_{BI}$, $H3_{BI}$ y $PAQFC_{BI}$.

6.1.1.4 Análisis No Lineal

6.1.1.4.1 Optimización de los métodos

En algunos de los métodos no lineales ha sido necesario optimizar el valor de diversos parámetros de entrada. El procedimiento realizado en cada uno de ellos se describe a continuación.

Medida de la tendencia central (CTM)

En este método ha sido necesario determinar el valor óptimo del radio de cálculo. Para ello, se ha hallado el valor del radio que proporciona las diferencias estadísticas más significativas entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo, a partir del p -valor calculado mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. La Figura 6.8 muestra la evolución del p -valor con el radio del CTM para radios de 0.1 a 5. Se observa en la Figura 6.8 que las diferencias más significativas se alcanzan con los valores de radio más reducidos. Acudiendo al detalle de la Figura 6.9 se obtiene el menor p -valor ($2.60 \cdot e^{-10}$) cuando el radio del CTM es 0.1. Por lo tanto, se selecciona un valor del radio igual a 0.1 para el cálculo del CTM .

Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA)

Se han identificado las distintas regiones de escalado del perfil del DFA, representando $F(k)$ respecto a k en escala logarítmica. En la Figura 6.10 se puede ver esta representación. A la vista de esta gráfica, se han determinado dos regiones de escalado con distintas pendientes: α_1 (DFA_{SLOPE1}) para $25 \leq k < 493$ y α_2 (DFA_{SLOPE2}) para $900 \leq k < 3000$. Estas dos pendientes, DFA_{SLOPE1} y DFA_{SLOPE2} , son las características extraídas de este método.

Entropía Muestral ($SampEn$)

Se han hallado los valores óptimos de los parámetros de entrada r y m . Para ello, se han determinado los valores de m y r que proporcionan las diferencias estadísticas más significativas entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo, calculando el p -valor mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. La Tabla 6.11 muestra la evolución del p -valor con valores de $m=1$ y $m=2$ y valores de $r=0.1SD$, $0.15SD$, $0.2SD$ y $0.25SD$. A la vista de estos resultados, se han escogido los valores $m=2$ y $r=0.1SD$ que son los que proporcionan diferencias más significativas.

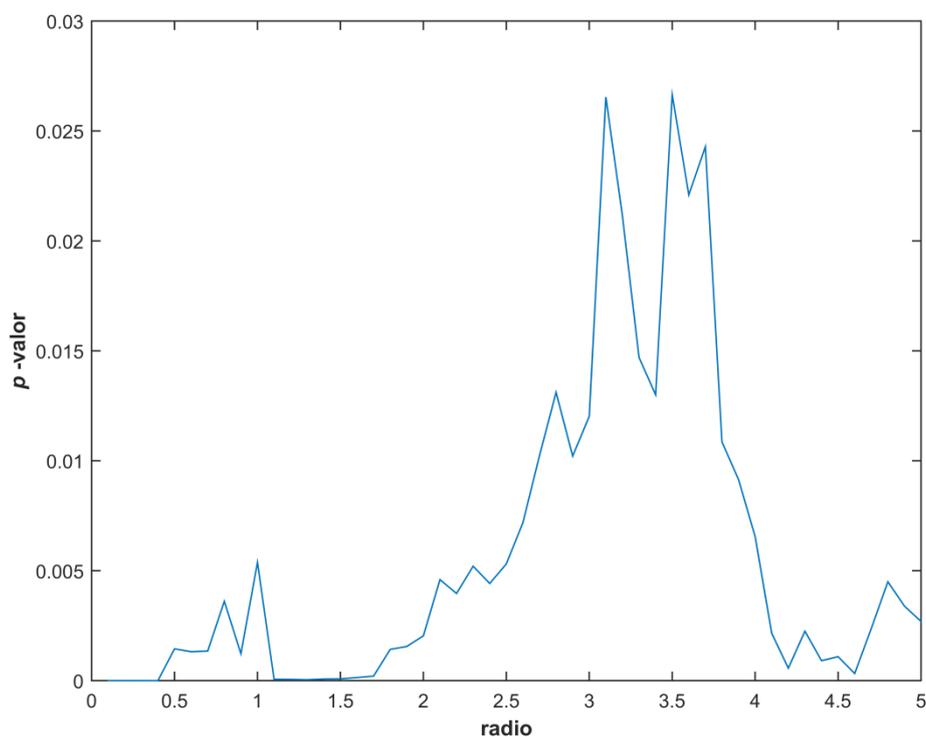


Figura 6.8. p -valor en función del radio del *CTM*.

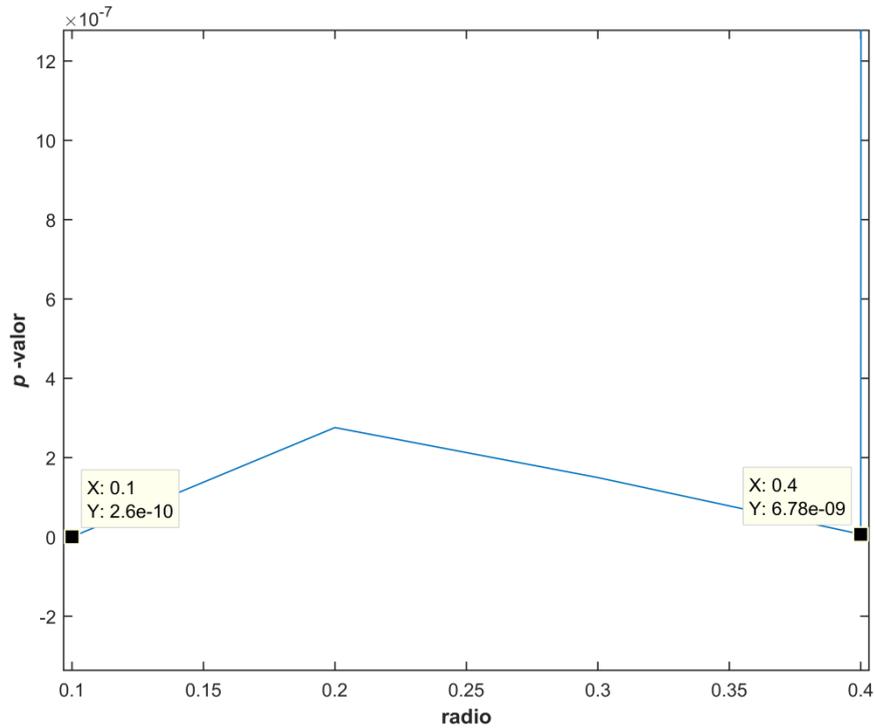


Figura 6.9. p -valor en función del radio del CTM, zoom en los valores de 0.1 a 0.4.

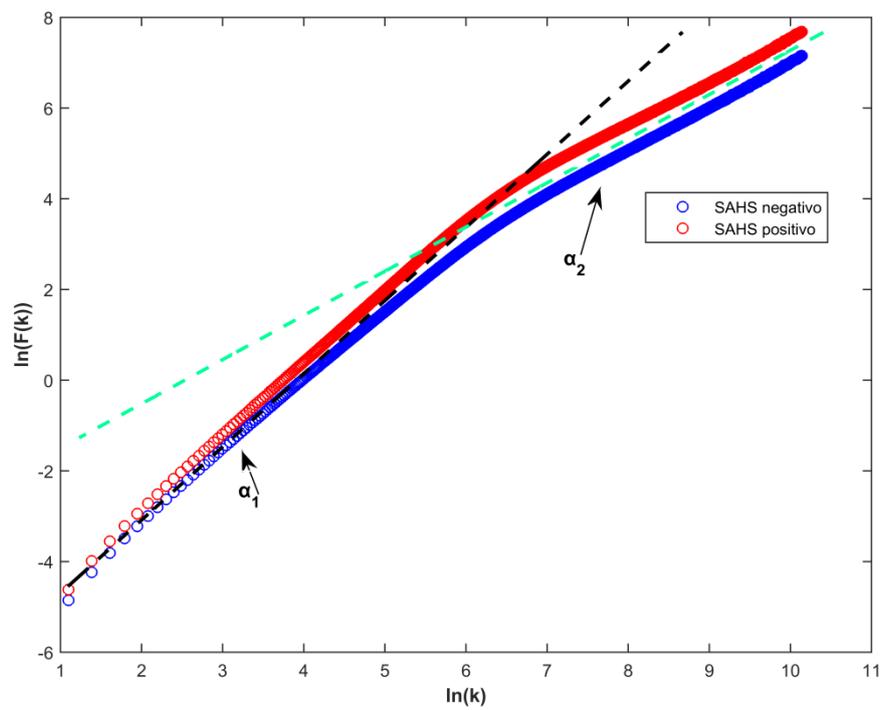


Figura 6.10. Perfil del DFA, representación de $F(k)$ vs. k en escala logarítmica, para SAHS positivos y SAHS negativos.

TABLA 6.11 p -valor del parámetro $SampEn$ entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m y r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

Valor de m	Valor de r (SD)	p -valor
1	0.1	1.25e-28
1	0.15	3.49e-28
1	0.2	9.45e-28
1	0.25	3.61e-27
2	0.1	4.89-29
2	0.15	1.24e-28
2	0.2	3.67e-28
2	0.25	1.42e-27

Entropía Fuzzy ($FuzzyEn$)

Se han determinado los valores óptimos de los parámetros de entrada n , r y m . Para ello, se han obtenido los valores de n , m y r que proporcionan las diferencias estadísticas más significativas entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo, calculando el p -valor mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. La Tabla 6.12 muestra la evolución del p -valor con valores de $n = 1, 2, 3, 4$ $m=1$ y $m=2$ y valores de $r=0.1 SD$, $0.15 SD$, $0.2 SD$ y $0.25 SD$. A la vista de estos resultados, se han seleccionado los valores $m=2$, $r=0.1$ y $n=1$ que son los que proporcionan diferencias más significativas.

Entropía Fuzzy Measure ($FuzzyMEN$)

Se han hallado los valores óptimos de los parámetros de entrada n_i , n_f , r_i , r_f y m . Para ello, se han optimizado de manera iterativa mediante el método seguido por Mayer *et al* [154], fijando el valor de varios parámetros y optimizando el resto, hallando el p -valor y eligiendo como valores óptimos aquellos para los que el p -valor de Mann-Whitney es menor. Se han variado los parámetros de manera análoga al método $FuzzyEn$: $n_f = n_i = 1, 2, 3, 4$; $m=1, 2$; $r_i = r_f = 0.1 SD$, $0.15 SD$, $0.2 SD$ y $0.25 SD$.

En primer lugar, se han optimizado n_i y n_f , fijando $m = 2$, $r_i = 0.1SD$ y $r_f = 0.1SD$, que son los valores óptimos obtenidos en $FuzzyEn$. En la Tabla 6.13 se muestran los resultados, obteniéndose como valores óptimos $n_i = 1$ y $n_f = 4$. Después, se han optimizado r_i y r_f fijando n_i y n_f a los valores que se acaban de obtener y manteniendo $m=2$. En la Tabla 6.14 se visualizan los resultados, escogiendo como valores óptimos $r_i = 0.25SD$ y $r_f = 0.1SD$. Finalmente, fijando n_i , n_f , r_i y r_f a los valores que se han optimizado, se optimiza el valor de m , calculando $FuzzyMen$ para $m=1$ y $m=2$, siendo $m=2$ el valor óptimo de m (Tabla 6.15). Como conclusión de este

procedimiento se tienen los siguientes valores de los parámetros de entrada de este método: $n_f=1$, $n_j=4$, $r_f=0.25SD$, $r_j=0.1SD$ y $m=2$

TABLA 6.12 p -valor del parámetro $FuzzyEn$ entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m , n y r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

n	m	r(SD)	p -valor	n	m	r (SD)	p -valor
1	1	0.1	2.61 e-16	3	1	0.1	1.39 e-05
1	1	0.15	8.14 e-16	3	1	0.15	2.15 e-03
1	1	0.2	2.53 e-15	3	1	0.2	2.89 e-02
1	1	0.25	2.68 e-14	3	1	0.25	8.37 e-02
1	2	0.1	7.41 e-21	3	2	0.1	1.50 e-18
1	2	0.15	1.98 e-20	3	2	0.15	3.50 e-18
1	2	0.2	3.46 e-20	3	2	0.2	4.09 e-16
1	2	0.25	6.13 e-20	3	2	0.25	1.78 e-10
2	1	0.1	3.53 e-11	4	1	0.1	2.51 e-04
2	1	0.15	1.09 e-05	4	1	0.15	1.32 e-02
2	1	0.2	3.50 e-04	4	1	0.2	6.79 e-02
2	1	0.25	2.41 e-03	4	1	0.25	1.90 e-01
2	2	0.1	2.10 e-19	4	2	0.1	5.01 e-18
2	2	0.15	4.54 e-19	4	2	0.15	2.24 e-17
2	2	0.2	2.16 e-18	4	2	0.2	4.95 e-13
2	2	0.25	1.19 e-16	4	2	0.25	5.96 e-07

Entropía de permutación ($PermEn$)

En este método hay que reconstruir el espacio de fase para poder hallar $PermEn$. Para reconstruir el espacio de fase, se ha obtenido τ a partir de la posición del mínimo en la AMI y se ha hallado el parámetro L con el método FNN y [88], [106].

Se ha utilizado el mismo valor de τ para obtener $PermEn$ para cada trama de cada registro de SpO_2 . Para hallar este valor de τ , se ha calculado la AMI en todas las tramas de todos los registros de SpO_2 y se ha hallado τ como la mediana de la posición del mínimo en las tramas cuya AMI alcanza un mínimo. En la Figura 6.11 se puede ver el histograma construido con la frecuencia relativa del *time delay* de las

tramas que alcanzan un mínimo en la *AMI*. A partir de este histograma, se obtiene su mediana, $\tau = 46$ muestras = $46 / f_s$ segundos = 1.84 segundos.

TABLA 6.13 *p*-valor del parámetro *FuzzyMen* entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de n_l y n_f . Se han fijado $m=1$, $r_l=0.10SD$ y $r_f=0.10SD$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

n_l	n_f	<i>p</i> -valor	n_l	n_f	<i>p</i> -valor
1	1	9.20 e-24	3	1	3.67 e-21
1	2	6.40 e-24	3	2	2.42 e-21
1	3	6.11 e-24	3	3	2.39 e-21
1	4	6.11 e-24	3	4	2.35 e-21
2	1	7.71 e-22	4	1	6.36 e-21
2	2	5.55 e-22	4	2	4.13 e-21
2	3	5.05 e-22	4	3	3.90 e-21
2	4	4.93 e-22	4	4	3.83 e-21

TABLA-6.14 *p*-valor del parámetro *FuzzyMen* entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de r_l y r_f . Se han fijado $m=1$, $n_l=1$ y $n_f=4$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

r_l (SD)	r_f (SD)	<i>p</i> -valor	r_l (SD)	r_f (SD)	<i>p</i> -valor
0.1	0.1	6.11 e-24	0.2	0.1	2.50 e-24
0.1	0.15	7.40 e-24	0.2	0.15	3.11 e-24
0.1	0.2	1.07 e-23	0.2	0.2	4.98 e-24
0.1	0.25	1.52 e-23	0.2	0.25	8.23 e-24
0.15	0.1	3.65 e-24	0.25	0.1	1.79 e-24
0.15	0.15	4.51 e-24	0.25	0.15	2.56 e-24
0.15	0.2	6.89 e-24	0.25	0.2	4.11 e-24
0.15	0.25	1.10 e-23	0.25	0.25	7.31 e-24

TABLA-6.15 p -valor del parámetro $FuzzyMen$ entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de m . Se han fijado $r_i = 0.25SD$, $r_j = 0.10SD$, $n_i = 1$ y $n_j = 4$. Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

m	p -valor
1	1.35 e-19
2	1.79 e-24

De manera análoga, se ha utilizado el mismo valor de L para calcular $PermEn$ en todas las tramas de señal de SpO_2 . Para obtener este valor, se ha calculado la *embedding dimension* de todas las tramas de todos los registros de SpO_2 mediante el método FNN y se ha hallado L como la mediana de la *embedding dimension* en todas estas tramas. En la Figura 6.12 se puede ver el histograma construido con la frecuencia relativa de la embedding dimension de todas las tramas. A partir de este histograma, se obtiene su mediana, $L = 15$.

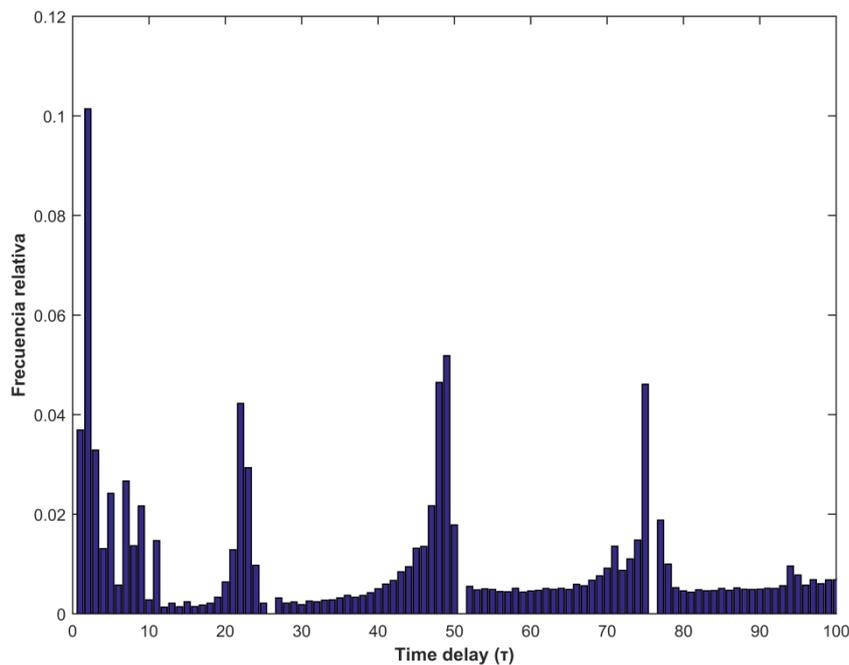


Figura 6.11. Histograma del *time delay* en todas las tramas de los registros de SpO_2 que alcanzan un mínimo en la AMI.

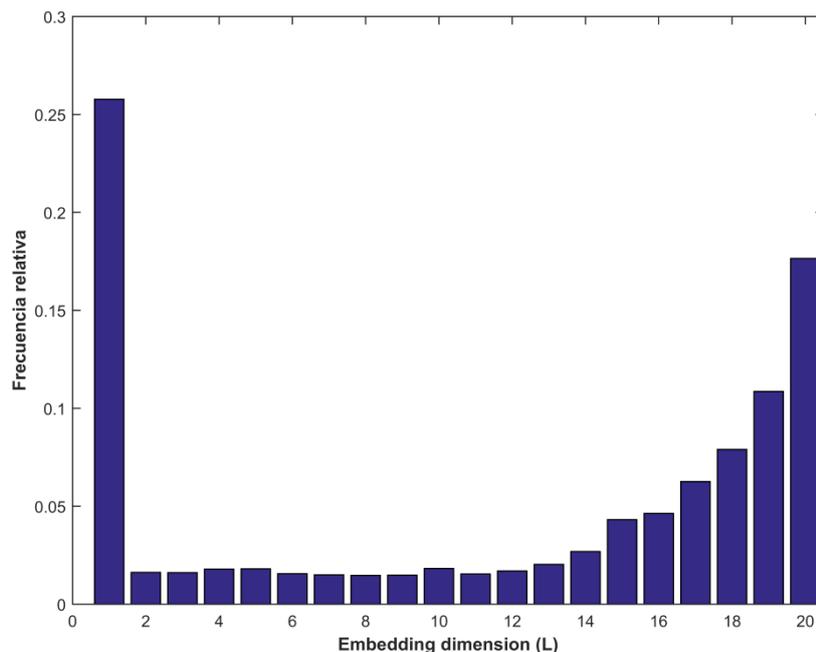


Figura 6.12. Histograma de la *embedding dimension* en todas las tramas de los registros de SpO_2 .

Entropía Condicional (*CondEn*) y Entropía Condicional Corregida(*CCEn*)

La *embedding dimension* $L = 15$ obtenida a partir del *FNN* es el valor utilizado para el parámetro de entrada L del método *CondEn* y para el parámetro de entrada L_{max} utilizado en el método *CCEn*.

Entropía de Múltiples Escalas

En este trabajo se han analizado las escalas 1 a 100 de la MSSE y la MSPE. Los parámetros de entrada m y r de la MSSE son los mismos que los optimizados para la *SampEn*, mientras que los parámetros de entrada de la MSPE son los mismos que los de *PermEn*. Se han analizado la MSSE y la MSPE promedio para ambos grupos de población para ver qué características extraer de cada una de ellas. En las Figuras 6.13 y 6.14 se muestran ambas gráficas.

A la vista del perfil de la MSSE para ambos grupos de población, se extrae como característica la pendiente entre las escalas 1 y 100 ($MSSE_{SLOPE}$), ya que se observan diferentes pendientes promedio en ambos grupos de población. En el perfil de la MSPE de la Figura 6.14 se aprecian dos zonas con pendientes diferenciadas en ambos grupos de población. Por ello, se extraen como características la pendiente entre las escalas 1 y 14 ($MSPE_{SLOPE1}$) y la pendientes entre las escalas 15 y 100 ($MSPE_{SLOPE2}$).

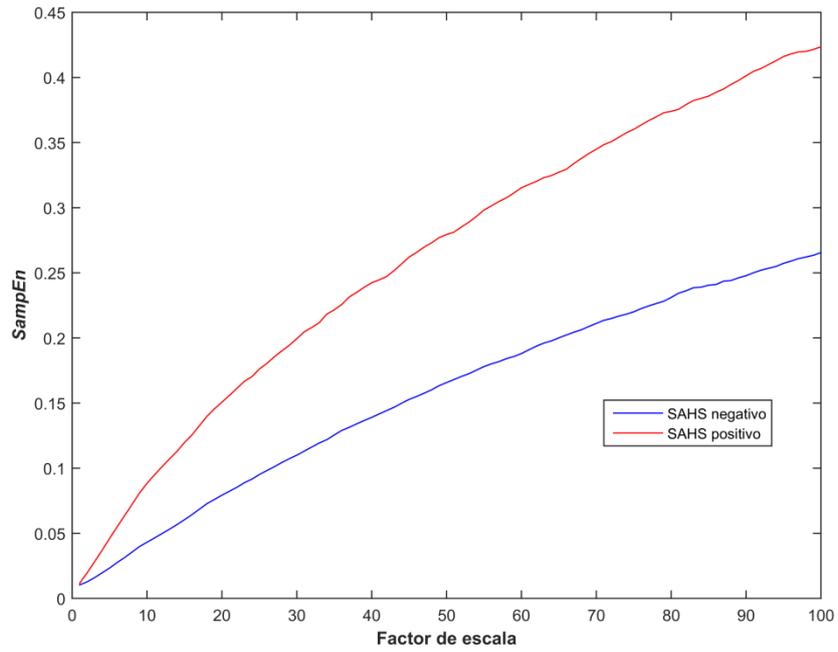


Figura 6.13. Perfil de la *MSSE*, representación de *SampEn* promedio vs. factor de escala, para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.

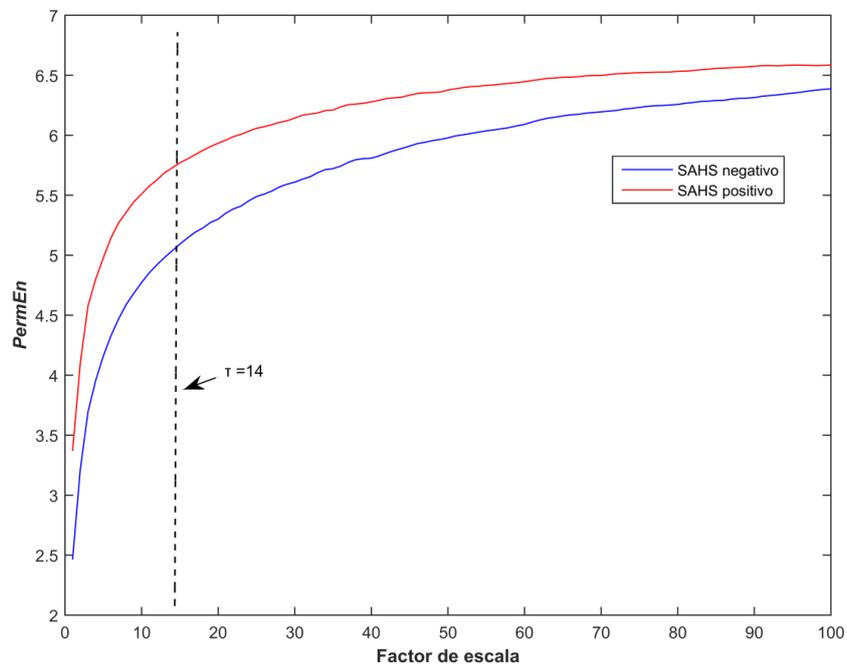


Figura 6.14. Perfil de la *MSPE*, representación de *PermEn* promedio vs. factor de escala, para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.

Local Binary Patterns (LBP)

Se ha hallado la posición del *bin* de los histogramas *ULBP* y *URILBP* con menor *p*-valor entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo. En la Figura 6.15 se representa el *p*-valor de todos los bins de los histogramas de los *ULBP* construidos para $P=4, 8, 12, 16$ y 20 . Se observa que el bin 13 del histograma construido para el *ULBP* con $P=4$ es el que menor *p*-valor tiene. En la Figura 6.16 se representan los histogramas y la posición del *bin* con menor *p*-valor para los *URILBP*, que es el bin 4 del histograma construido con $P=12$.

Recurrence Plots (RP)

Para reconstruir el espacio de fase se han usado $L = 15$ y $\tau = 46$, obtenidos a partir del FNN y la *AMI* mediante el mismo procedimiento detallado para *PermEn*. Además, se ha obtenido el radio óptimo de los RP. Para ello se ha hallado el *p*-valor mediante el Test de Mann-Whitney para todas las características del RP en función del radio y se ha obtenido el radio óptimo para todas ellas. La Tabla 6.16 muestra la evolución del *p*-valor con valores de $r=0.1SD, 0.15 SD, 0.2 SD$ y $0.25 SD$. A la vista de estos resultados, se ha seleccionado $r=0.1SD$.

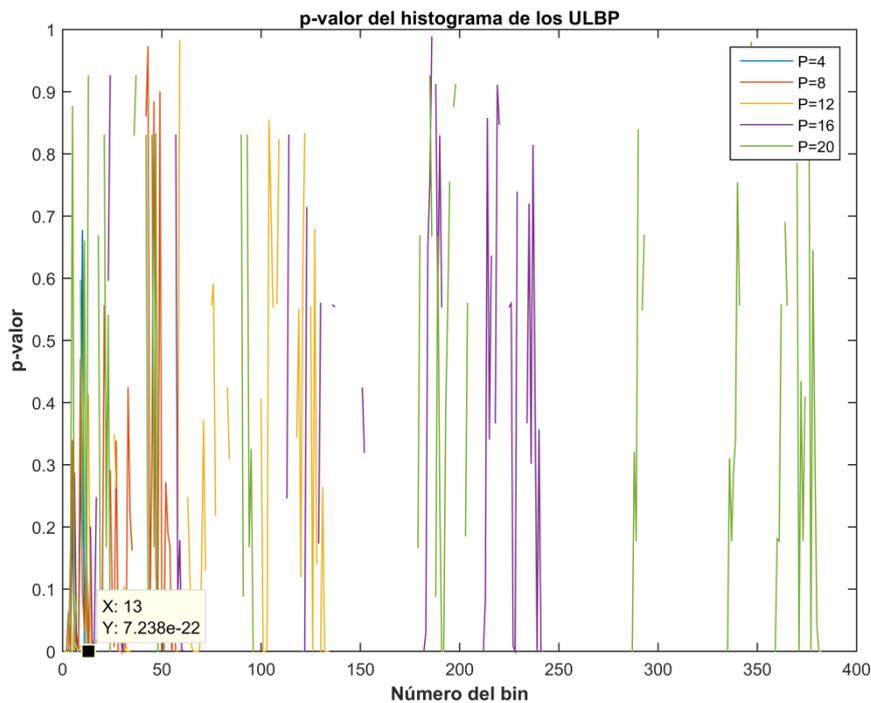


Figura 6.15. *p*-valor en función del *bin* del histograma y *P* en los ULBP.

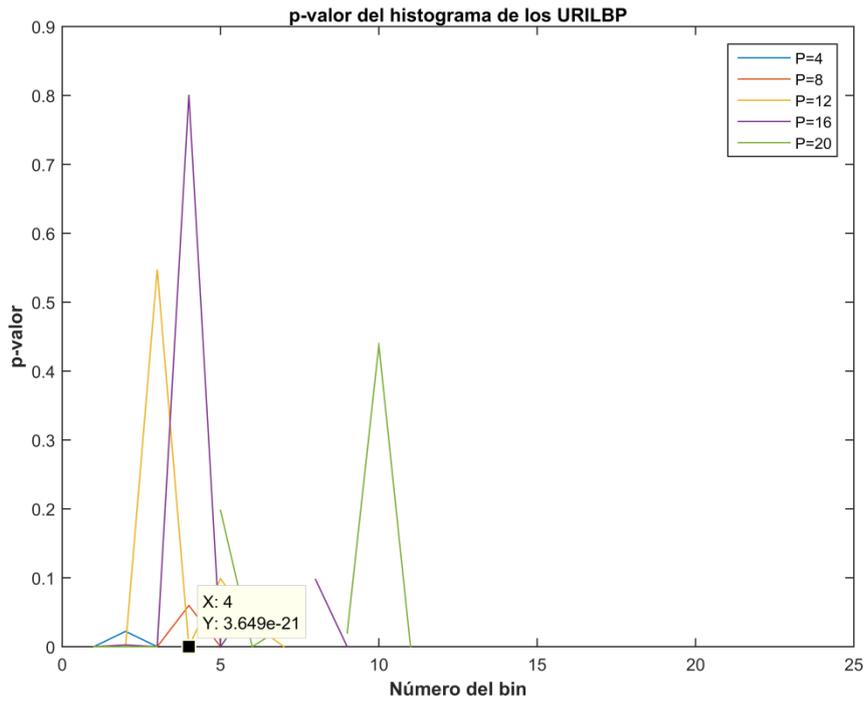


Figura 6.16. *p*-valor en función del *bin* del histograma y *P* en los URILBP.

6.1.1.4.2 Parámetros no lineales

Los parámetros no lineales se han extraído para obtener información complementaria de la señal de SpO₂ en la ayuda al diagnóstico del SAHS. En las Tablas 6.17-6.20 se muestran la mediana, el rango intercuartil y el *p*-valor de estos parámetros para ambos grupos de población y las métricas de rendimiento diagnóstico de estas características.

Se observan diferencias significativas en todos los parámetros excepto *REC* y *Lmax*, pero solamente *SD2*, *SDRR* y *ShannonEn* tienen una capacidad diagnóstica aceptable. De entre estos parámetros, los que mayor precisión alcanzan (76.36%) son *SD2* y *SDRR* y el que tiene un mayor AROC (0.8297) es *SD2*. En la Figura 6.17 se muestran las curvas ROC de estos parámetros.

TABLA-6.16 p -valor de las características extraídas del RP entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento en función de r . Se ha resaltado en negrita la combinación de parámetros de entrada con la que se han alcanzado las diferencias estadísticas más elevadas.

Característica	$r(SD)$	p -valor	Característica	$r(SD)$	p -valor
REC	0.1	1.21 e-12	Lmax	0.1	1.19 e-03
REC	0.15	1.33 e-08	Lmax	0.15	1.38 e-03
REC	0.2	7.51 e-06	Lmax	0.2	1.51 e-03
REC	0.25	1.16 e-03	Lmax	0.25	1.56 e-03
DET	0.1	1.00 e-01	Vmax	0.1	4.76 e-17
DET	0.15	2.90 e-01	Vmax	0.15	4.83 e-13
DET	0.2	6.19 e-01	Vmax	0.2	1.04 e-09
DET	0.25	7.98 e-01	Vmax	0.25	4.24 e-07
LEN	0.1	5.29 e-09	ENTR	0.1	4.33 e-13
LEN	0.15	4.58 e-07	ENTR	0.15	1.77 e-09
LEN	0.2	1.42 e-05	ENTR	0.2	1.62 e-08
LEN	0.25	2.90 e-04	ENTR	0.25	1.69 e-06
TT	0.1	1.31 e-14	TREND	0.1	8.41 e-04
TT	0.15	2.27 e-11	TREND	0.15	1.63 e-01
TT	0.2	9.84 e-09	TREND	0.2	9.70 e-01
TT	0.25	1.34 e-06	TREND	0.25	1.72 e-01

TABLA-6.17 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros no lineales para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. Parte I.

	SAHS positivos	SAHS negativos	p -valor
AMI_{SLOPE}	-9.77 e-03 [6.23 e-03]	-7.57 e-03 [4.15 e-03]	3.60 e-11
$CtEn$	5.85 e-02 [4.24 e-02]	2.80 e-02 [2.00 e-02]	5.50 e-29
$CondEn$	1.71 e-02 [1.20 e-02]	1.11 e-02 [6.86 e-03]	8.57 e-20
CTM	0.99 [2.06 e-02]	0.99 [7.63 e-03]	2.60 e-10
$ULBP$	1.88 [1.76]	1.09 [0.94]	7.24 e-22
$URILBP$	4.72 [3.82]	2.77 [1.88]	3.65 e-21
DFA_{SLOPE1}	1.58 [0.16]	1.48 [0.11]	2.66 e-21
DFA_{SLOPE2}	0.93 [0.17]	0.95 [0.16]	1.50 e-02
M	13.14 [4.04]	10.45 [3.54]	7.95 e-21
$FuzzyEn$	1.48 e-02 [1.62 e-02]	6.98 e-03 [7.33 e-03]	7.41 e-21
$FuzzyMEN$	2.09 e-02 [1.39 e-02]	1.17 e-02 [7.45 e-03]	1.79 e-24
LZC	4.83 e-02 [4.224 e-02]	361 e-02 [2.75 e-02]	1.09 e-05
$MSSE_{SLOPE}$	3.54 e-03 [2.37 e-03]	2.15 e-03 [1.32 e-03]	3.14 e-20
$MSPE_{SLOPE1}$	0.15 [5.29 e-02]	0.17 [3.07 e-02]	9.41 e-07
$MSPE_{SLOPE2}$	7.72 e-03 [8.62 e-03]	1.35 e-02 [8.57 e-03]	4.70 e-19
NLD	3.52 e-08 [3.48 e-08]	1.70 e-08 [1.34 e-08]	3.13 e-24
NSI	1.19 [1.23]	0.80 [0.51]	1.62 e -15

TABLA-6.18 Mediana, rango intercuartil y p -valor de los parámetros no lineales para los grupos SAHS positivo y SAHS negativo en el grupo de entrenamiento. Parte II.

	SAHS positivos	SAHS negativos	p -valor
$PermEn$	3.27 [1.58]	2.28 [1.08]	4.70 e -20
$SD1$	2.69 e-02 [2.06 e-02]	1.80 e-02 [1.22 e-02]	9.21 e -10
$SD2$	0.89 [0.65]	0.54 [0.24]	2.60 e -35
$SDRR$	0.63 [0.46]	0.38 [0.17]	2.71 e -35
A	0.12 [0.14]	5.18 e-02 [5.03 e-02]	5.57e -19
REC	0.33 [0.13]	0.42 [0.17]	1.21 e-12
DET	1 [2.41 e-03]	1 [1.43 e-02]	1.00 e-01
LEN	145.40 [74.86]	182.37 [75.08]	5.29 e -09
TT	131.93 [55.49]	176.99 [72.46]	1.30 e -14
$Lmax$	831.57 [160.76]	809.72 [196.08]	1.19 e-03
$Vmax$	310.78 [112.28]	412.91 [145.63]	4.76 e -17
$ENTR$	6.66 [0.99]	7.18 [0.90]	4.33 e -13
$TREND$	-0.52 [0.11]	-0.56 [0.13]	8.41 e -04
$SampEn$	7.94 e-03 [5.88 e-03]	4.59 e-03 [2.10 e-03]	4.89 e -29
$ShannonEn$	1.20 [0.61]	0.75 [0.34]	5.00 e -33
ANE_t	3.00 e-03 [3.63 e-03]	1.68 e-03 [1.68 e-03]	1.52 e-10
ANE_f	2.55 e-07 [2.78 e-07]	2.71 e-07 [3.21 e-07]	6.41 e-01
ANE_{fBI}	8.42 e-07 [2.05 e-06]	4.81 e-07 [8.05 e-07]	3.88 e -08

TABLA-6.19 Evaluación diagnóstica de los parámetros no lineales. Parte I.

	<i>Se</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> (%)	<i>NPV</i> (%)	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc</i> (%)	<i>AROC</i>
<i>AMI</i> _{SLOPE}	72.73	61.43	56.03	76.92	1.89	0.44	65.99	0.6760
<i>CcEn</i>	74.75	72.35	64.63	80.92	2.70	0.35	73.32	0.7970
<i>CondEn</i>	79.29	60.75	57.72	81.28	2.02	0.34	68.23	0.7421
<i>CTM</i>	58.59	75.09	61.38	72.85	2.35	0.55	68.43	0.6680
<i>ULBP</i>	69.19	74.40	64.62	78.14	2.70	0.41	72.30	0.7648
<i>URILBP</i>	74.24	68.94	61.76	79.84	2.39	0.37	71.08	0.7600
<i>DFAS</i> _{SLOPE1}	66.67	76.45	65.67	77.24	2.83	0.44	72.51	0.7519
<i>DFAS</i> _{SLOPE2}	46.46	64.85	47.18	64.19	1.32	0.83	57.43	0.5647
<i>M</i>	70.20	68.94	60.43	77.39	2.26	0.43	69.45	0.7488
<i>FuzzyEn</i>	77.78	63.48	59.00	80.87	2.13	0.35	69.25	0.7490
<i>FuzzyME_n</i>	75.76	68.26	61.73	80.65	2.39	0.36	71.28	0.7714
<i>LZC</i>	55.05	72.01	57.07	70.33	1.97	0.62	65.17	0.6169
<i>MSSE</i> _{SLOPE1}	73.23	67.58	60.42	78.88	2.26	0.40	69.86	0.7450
<i>MSPE</i> _{SLOPE1}	58.08	65.19	53.00	69.71	1.67	0.64	62.32	0.6304
<i>MSPE</i> _{SLOPE2}	71.72	67.92	60.17	78.04	2.24	0.42	69.45	0.7371
<i>NLD</i>	72.73	67.92	60.50	78.66	2.27	0.40	69.86	0.7700
<i>NSI</i>	69.19	65.53	57.56	75.89	2.01	0.47	67.01	0.7118

TABLA-6.20 Evaluación diagnóstica de los parámetros no lineales. Parte II.

	$Se(\%)$	$Sp(\%)$	$PPV(\%)$	$NPV(\%)$	$LR+$	$LR-$	$Acc(\%)$	$AROC$
<i>PermEn</i>	67.68	70.99	61.19	76.47	2.33	0.46	69.65	0.7438
<i>SD1</i>	64.14	65.87	55.95	73.11	1.88	0.54	65.17	0.6628
<i>SD2</i>	77.27	76.11	68.61	83.21	3.23	0.30	76.58	0.8297
<i>SDRR</i>	77.27	76.11	68.61	83.21	3.23	0.30	76.58	0.8296
<i>A</i>	70.20	68.60	60.17	77.31	2.24	0.43	69.25	0.7366
<i>REC</i>	71.72	64.16	57.49	77.05	2.00	0.44	67.21	0.6889
<i>DET</i>	57.58	52.22	44.88	64.56	1.20	0.81	54.38	0.5437
<i>LEN</i>	64.14	64.16	54.74	72.59	1.79	0.56	64.15	0.6552
<i>TT</i>	73.23	64.85	58.47	78.19	2.08	0.41	68.23	0.7048
<i>Lmax</i>	47.47	69.62	51.37	66.23	1.56	0.75	60.69	0.5860
<i>Vmax</i>	76.77	65.53	60.08	80.67	2.23	0.35	70.06	0.7231
<i>ENTR</i>	71.72	63.82	57.26	76.95	1.98	0.44	67.01	0.6926
<i>TREND</i>	60.10	61.09	51.07	69.38	1.54	0.65	60.69	0.5888
<i>SampEn</i>	75.76	74.06	66.37	81.89	2.92	0.33	74.75	0.7973
<i>ShannonEn</i>	78.28	74.06	67.10	83.46	3.02	0.29	75.76	0.8183
ANE_t	59.60	72.01	59.00	72.51	2.13	0.56	67.01	0.6702
ANE_f	52.02	52.56	42.56	61.85	1.10	0.91	52.34	0.5124
$ANE_{\beta I}$	61.62	58.70	50.21	69.35	1.49	0.65	59.88	0.6461

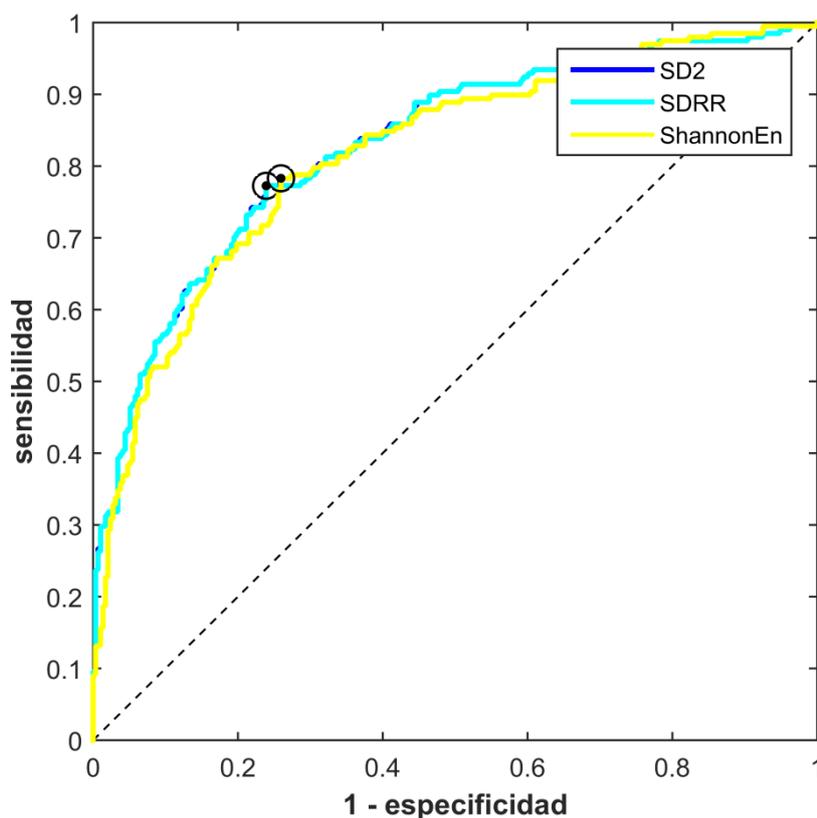


Figura 6.17. Curvas ROC para los parámetros *SD2*, *SDRR* y *ShannonEn*.

6.1.2 Selección y clasificación de características

El conjunto de partida está compuesto de 105 características: 11 índices de oximetría clásicos, 10 parámetros estadísticos, 49 características procedentes del análisis espectral (20 de la PSD, 19 de la STFT y 10 del *bispectrum* y la bicoherencia) y 35 métricas no lineales. Sobre este conjunto de características se ha aplicado selección de características mediante SLDA y SLR, así como mediante FCBF, para obtener los subconjuntos óptimos que después se emplearán como entradas a los clasificadores propuestos: LDA, LR y MLP.

En las redes neuronales MLP ha sido necesario optimizar el valor de diversos parámetros de entrada.

6.1.2.1 Selección de características

En la Tabla 6.21 se muestran las características seleccionadas en cada modelo de selección.

TABLA-6.21 Características seleccionadas en cada método de selección de características.

<i>Método</i>	<i>Número de Características</i>	<i>Características</i>
SLDA	14	$DF_{A_{SLOPE1}}, H_{3_{BI}}, MSSE_{SLOPE}, MSPE_{SLOPE1}, NSI, DET, L_{max}, TREND, ShannonEn, LO2, ODI4, SEDGE95, P_{TSTFT}, ANE_{BI}$
SLR	14	$WCOB1, WCOB2, PBISP_{BI}, PABISP_{BI}, PAQFC_{BI}, MSSE_{SLOPE}, NSI, IQR, PR, H1, Median_{STFT}, SFlux, P_{TBISTFT}, ANE_{BI}$
$FCBF_{(0)M=1}$	2	$ODI3, ANE_{BI}$
$FCBF_{(0)M=0.95}$	3	$ODI3, ANE_{BI}, SpecEn$
$FCBF_{(0)M=0.9}$	5	$ODI3, ANE_{BI}, DF_{A_{SLOPE1}}, PAQFC_{BI}, M4f$

El método SLDA seleccionó automáticamente 14 características del conjunto de partida procedentes de distintos enfoques de procesado: 2 índices de oximetría clásicos ($LO2$ y $ODI4$), 3 parámetros espectrales ($H_{3_{BI}}$, $SEDGE95$ y P_{TSTFT}) y 9 parámetros no lineales ($DF_{A_{SLOPE1}}$, $MSSE_{SLOPE}$, $MSPE_{SLOPE1}$, NSI , DET , L_{max} , $TREND$, $ShannonEn$ y ANE_{BI}).

El método SLR proporcionó un subconjunto óptimo de 14 características: 1 parámetro estadístico (IQR), 10 características espectrales ($WCOB1$, $WCOB2$, $PBISP_{BI}$, $PABISP_{BI}$, $PAQFC_{BI}$, PR , $H1$, $Median_{STFT}$, $SFlux$ y $P_{TBISTFT}$) y 3 parámetros no lineales ($MSSE_{SLOPE}$, NSI y ANE_{BI}).

Finalmente, con FCBF se obtienen 3 subconjuntos óptimos de características distintos, dependiendo del factor multiplicativo M que sirve para determinar si una variable es redundante respecto a otra. El método FCBF con $M=1$ ($FCBF_{(0)M=1}$) solo selecciona dos características: $ODI3$ y ANE_{BI} . Relajando el criterio de variables redundantes ($M=0.95$ y $M=0.90$), se obtienen subconjuntos óptimos con mayor número de características. De esta manera, $FCBF_{(0)M=0.95}$ selecciona 3 características: un índice de oximetría ($ODI3$), un parámetro espectral ($SpecEn$) y un parámetro no lineal (ANE_{BI}). Finalmente $FCBF_{(0)M=0.9}$ selecciona 5 características de todos los enfoques: índices de oximetría clásicos ($ODI3$), momentos estadísticos ($M4f$), parámetros espectrales ($PAQFC_{BI}$) y no lineales ($DF_{A_{SLOPE1}}$ y ANE_{BI}).

6.1.2.2 Clasificación

Empleando la población de entrenamiento se han aplicado los distintos subconjuntos óptimos obtenidos en la fase de selección como entradas a los clasificadores LDA , LR y MLP , con el objetivo de optimizar y diseñar cada clasificador.

En los clasificadores LDA y LR se han obtenido los modelos para cada subconjunto de características, como se observa en las Tablas 6.22 y 6.23, respectivamente.

En el clasificador *MLP* ha sido necesario determinar los valores óptimos de N_H y α . Para ello, se han hallado los valores de N_H y α con los que se aprecia un pico en la precisión en la red neuronal entrenada con el conjunto de entrenamiento empleando validación cruzada dejando uno fuera (*leave one out cross validation, loo-cv*). Se ha realizado este procedimiento diez veces, para obtener un modelo independiente de la inicialización de los pesos. Las Figuras 6.18-6.22 muestran la evolución de la precisión para valores de $N_H = 1, 2, \dots, 10, 12, \dots, 24, 25, 30, \dots, 50$ y $\alpha = 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5$ para todos los subconjuntos óptimos de características de la Tabla 6.21. En la Tabla 6.24 se muestran los valores óptimos seleccionados de N_H y α para el clasificador *MLP* con cada subconjunto. Cuando la precisión es similar para un mismo valor de α y distintos valores de N_H , se ha seleccionado el valor más pequeño de N_H en ese intervalo, de forma que se minimiza la complejidad de la red. Es importante indicar que se han descartado los modelos de red neuronal compuestos por 1 o 2 neuronas que presentaban picos espúreos de precisión elevada en entrenamiento, puesto que corresponden a redes sobreentrenadas y poco generalizables cuyo rendimiento decrece drásticamente al ser aplicadas en un grupo independiente de test. Por ello, se han seleccionado como óptimas aquellas configuraciones presentes en una zona de estabilidad en el rendimiento de la red neuronal. Es posible observar que este comportamiento se acentúa para los valores de regularización α más pequeños como era de esperar.

TABLA-6.22 Coeficientes de los modelos LDA con cada subconjunto óptimo de características. El primer coeficiente se corresponde con el término constante.

<i>Subconjunto</i>	<i>Número de Características</i>	<i>Coefficientes del modelo</i>
SLDA	14	[0.3127; 0.5076; 1.0092; -0.8103; -0.6716; -0.9580; 0.8072; -0.7056; -0.6375; 3.3725; 0.2204; -1.3590; 0.5255; 0.3894; 0.1865]
SLR	14	[0.2163; -0.1666; 0.1966; -1.5894; -1.3323; 1.4646; -0.1240; -0.2910; 1.8896; 0.6333; -0.7691; -2.7554; 2.7438; 0.2033; 0.3302]
FCBF _{(0)M=1}	2	[0.1131; -0.9664; -0.5447]
FCBF _{(0)M=0.95}	3	[0.1167; -0.9576; 0.1943; -0.5467]
FCBF _{(0)M=0.9}	5	[0.1411; -0.5157; 0.3228; -1.0331; 0.1164; -0.4172]

TABLA-6.23 Coeficientes de los modelos LR con cada subconjunto óptimo de características. El primer coeficiente se corresponde con el término constante.

Método	Número de Características	Coeficientes del modelo
SLDA	14	[-0.3234; 0.4121; 0.7896; -1.0171; -0.6773; -0.7427; 1.0365; -0.7971; -0.7071; 3.7082; 0.2184; -1.1468; 0.5678; 0.5810; 0.4605]
SLR	14	[3.7752; -0.4048; 0.3446; -67.6049; -34.9135; 75.7502; -0.7361; -1.0989; 6.9215; 0.5421; -0.6830; 2.5722; 64.3442; 1.1016; 0.7150]
$FCBF_{(0)M=1}$	2	[0.3623; 3.8469; 0.8064]
$FCBF_{(0)M=0.95}$	3	[0.3658; 3.8386; -0.1746; 0.8268]
$FCBF_{(0)M=0.9}$	5	[0.2528; 0.4325; -1.1572; 3.8022; -0.1256; 0.6758]

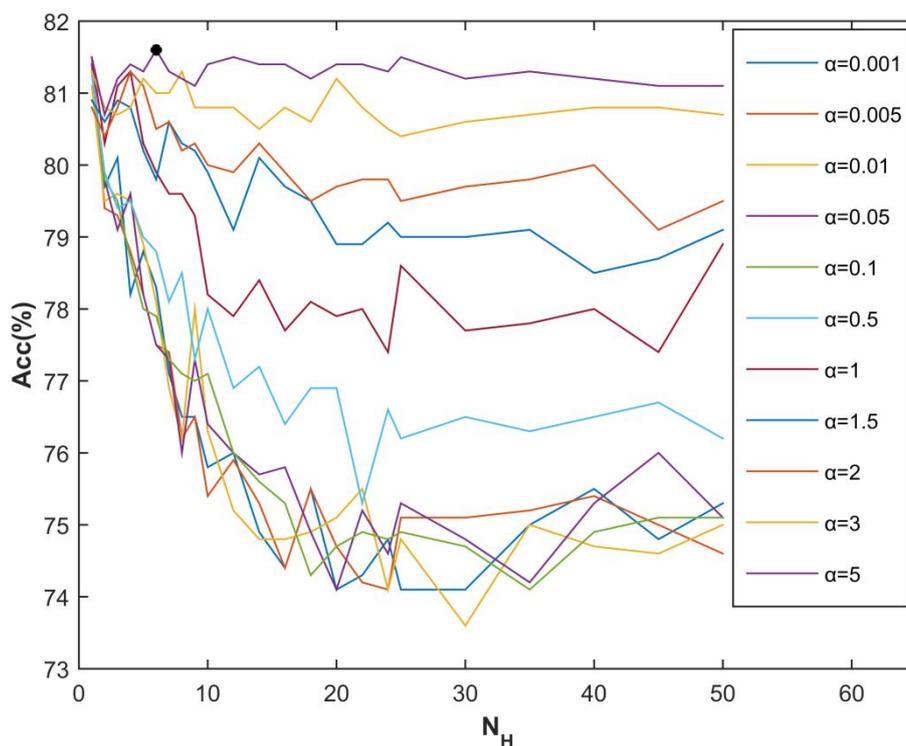


Figura 6.18. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método SLDA.

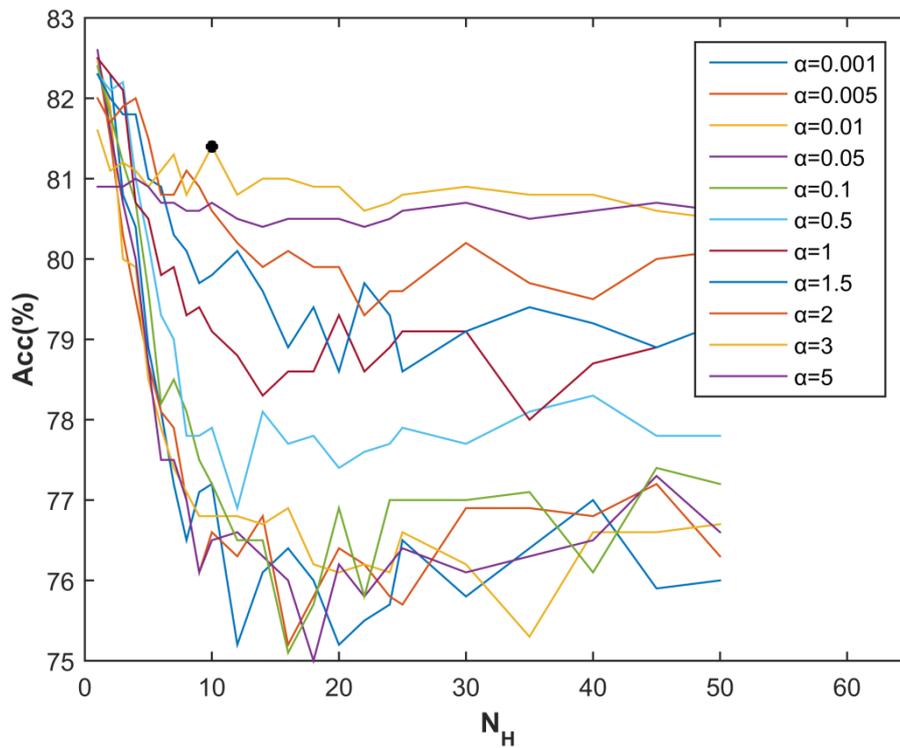


Figura 6.19. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método SLR.

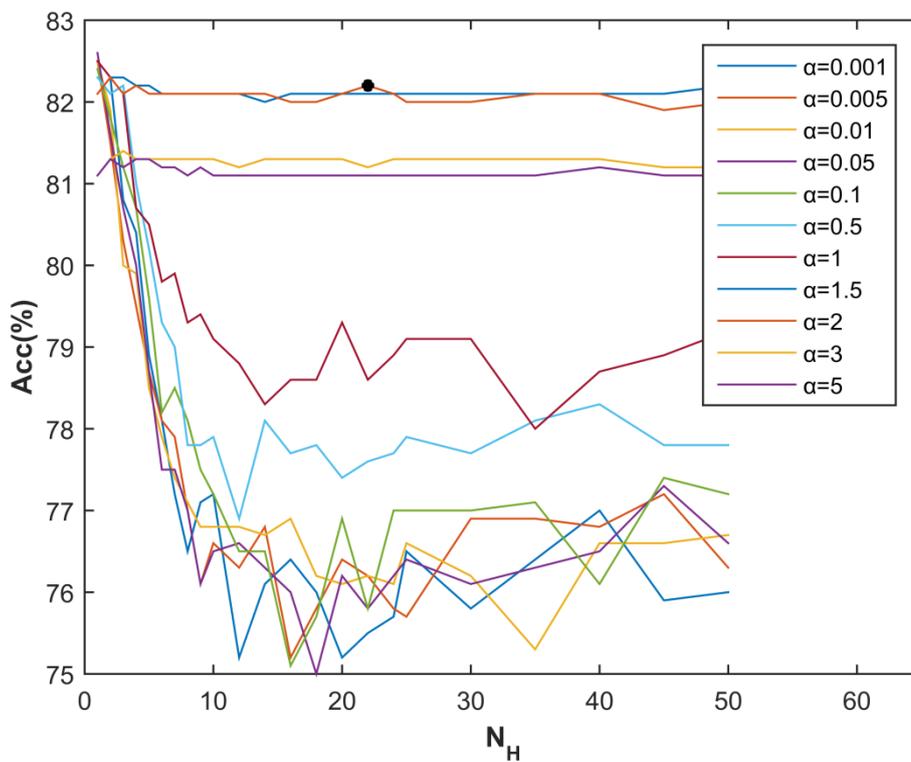


Figura 6.20. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0) M=1}$.

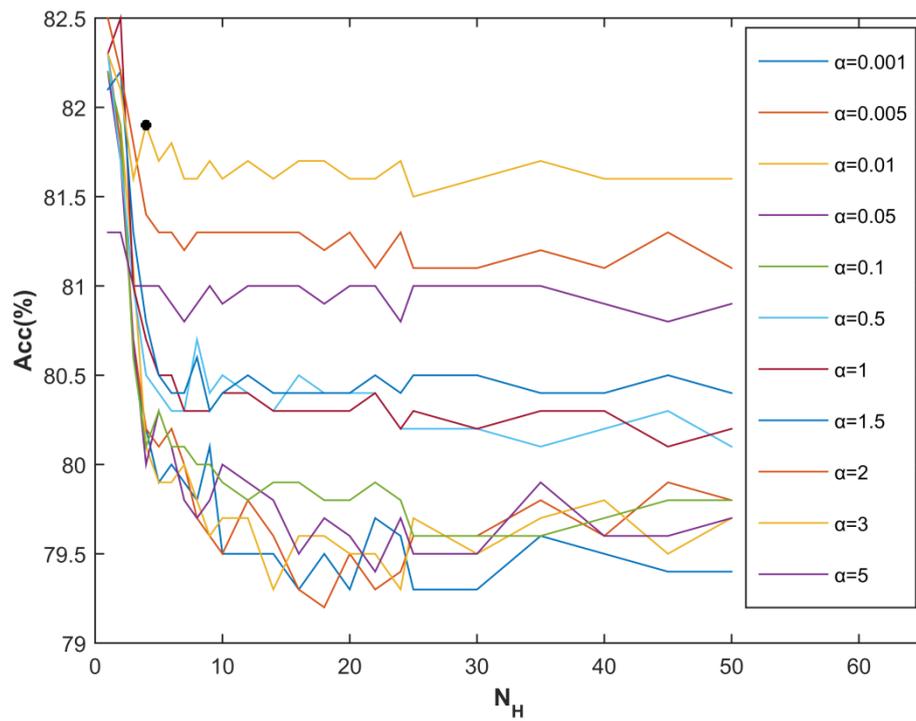


Figura 6.21. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0)} M=0.95$.

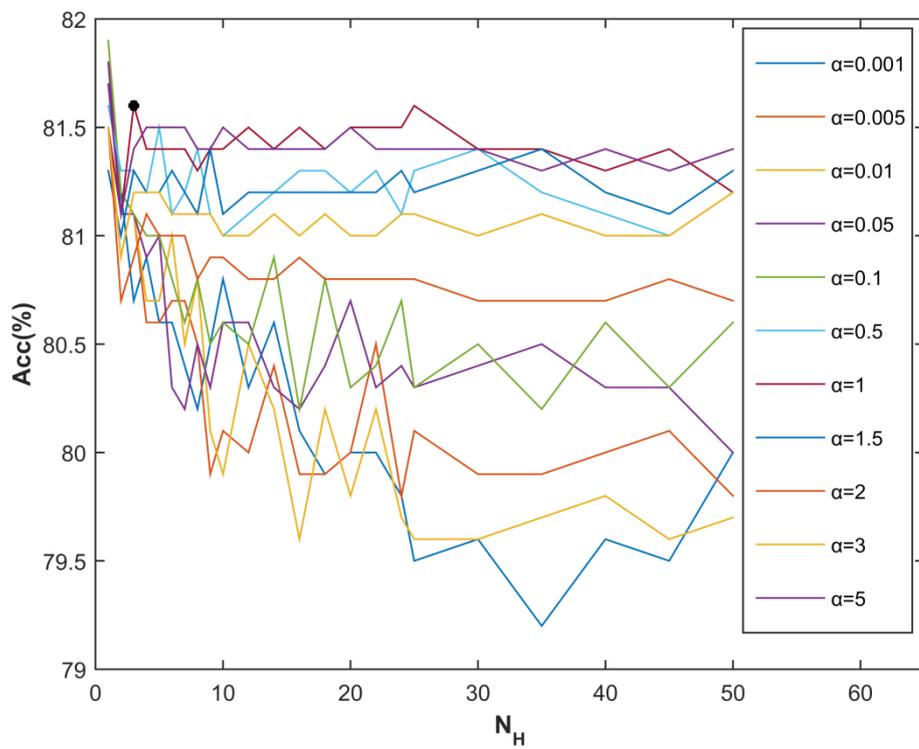


Figura 6.22. Precisión del clasificador MLP en el grupo de entrenamiento en función de los parámetros N_H y α para el subconjunto óptimo obtenido con el método $FCBF_{(0)} M=0.9$.

TABLA-6.24 Valores de N_H y α para los distintos subconjuntos óptimos de características.

<i>Método</i>	N_H	α
SLDA	6	5
SLR	10	3
$FCBF_{(0)M=1}$	22	2
$FCBF_{(0)M=0.95}$	4	3
$FCBF_{(0)M=0.9}$	3	1

6.2 TEST

6.2.1 Extracción de características. Análisis individual.

Se han extraído todas las características en el conjunto de test, utilizando los valores óptimos de los parámetros de entrada de cada método obtenidos en el conjunto de entrenamiento y utilizando para cada característica como umbral de clasificación el umbral óptimo de la curva ROC obtenido también en el grupo de entrenamiento. Se han calculado para cada característica las siguientes métricas de rendimiento diagnóstico: Se, Sp, Acc, PPV, NPV, LR+ y LR-. En la Tabla 6.25 se muestran estos parámetros diagnósticos para las características individuales con las que se ha obtenido un AROC > 0.8 en el grupo de entrenamiento: $M2t$, IQR , $ODI4$, $ODI3$, $ODI2$, Δ , PT_{BI} , PT , PMA_{STFT} , PR_{STFT} , SD_{STFT} , $SpecEn_{STFT}$, SF_{STFT} , SB , SCF_{STFT} , $SFlux$, VT_{BI} , $PABISP_{BI}$, $PBISP_{BI}$, $H1_{BI}$, $H2_{BI}$, $H3_{BI}$, $PAQFC_{BI}$, $SD2$, $SDRR$ y $ShannonEn$. Las características que mejores resultados alcanzan en términos de precisión diagnóstica individual son IQR y $ODI2$, con una precisión del 76.53 %.

6.2.2 Selección y clasificación de características.

Se ha evaluado el rendimiento de los distintos modelos de clasificación (LDA, LR y MLP) obtenidos en el conjunto independiente de test. En las Tablas 6.26-6.28 se muestran los resultados obtenidos en términos de capacidad diagnóstica de cada clasificador. El modelo construido con el clasificador MLP a partir del subconjunto óptimo $FCBF_{(0)M=0.90}$ alcanza una sensibilidad del 67%, una especificidad del 89.66% y una precisión del 80.41%. Con este modelo ha habido 134 sujetos TP, 260 sujetos TN, 30 sujetos FP y 66 sujetos FN. Los resultados obtenidos con este modelo son los mejores en términos de precisión diagnóstica de este TFM.

TABLA-6.25 Evaluación diagnóstica de las características individuales en el conjunto de test.

	<i>Se</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> (%)	<i>NPV</i> (%)	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc</i> (%)
<i>M2t</i>	71.5	71.38	63.27	78.41	2.5	0.40	71.43
<i>IQR</i>	66.0	83.79	73.74	78.14	4.07	0.41	76.53
<i>ODI4</i>	73.0	76.21	67.91	80.36	3.07	0.35	74.90
<i>ODI3</i>	73.5	76.21	68.06	80.66	3.09	0.35	75.10
<i>ODI2</i>	70.0	81.03	71.79	79.66	3.69	0.37	76.53
Δ	73.5	72.76	65.04	79.92	2.7	0.36	73.06
<i>PT_{BI}</i>	73.0	73.10	65.18	79.79	2.71	0.37	73.06
<i>PT</i>	71.5	74.14	65.6	79.04	2.76	0.38	73.06
<i>PMAS_{STFT}</i>	66.5	73.10	63.03	75.99	2.47	0.46	70.41
<i>PR_{STFT}</i>	71.0	75.86	66.98	79.14	2.94	0.38	73.88
<i>SD_{STFT}</i>	68.0	77.93	68.00	77.93	3.08	0.41	73.88
<i>SpecEn_{STFT}</i>	73.0	73.45	65.47	79.78	2.75	0.37	73.27
<i>SF_{STFT}</i>	71.0	76.21	67.3	79.21	2.98	0.38	74.08
<i>SFlux</i>	68.0	70.69	61.54	76.21	2.32	0.45	69.59
<i>VT_{BI}</i>	68.0	70.69	61.54	76.21	2.32	0.45	69.59
<i>SFlux</i>	69.0	77.24	67.65	78.32	3.03	0.40	73.88
<i>VT_{BI}</i>	71.5	75.17	66.51	79.27	2.88	0.38	73.67
<i>PBISP_{BI}</i>	64.5	78.62	67.54	76.25	3.02	0.45	72.86
<i>PABISP_{BI}</i>	68.5	73.45	64.02	77.17	2.58	0.43	71.43
<i>H1_{BI}</i>	64.5	79.31	68.25	76.41	3.12	0.45	73.27
<i>H2_{BI}</i>	68.5	76.55	66.83	77.89	2.92	0.41	73.27
<i>H3_{BI}</i>	66.0	78.28	67.69	76.95	3.04	0.43	73.27
<i>PAQFC_{BI}</i>	63.0	80.00	68.48	75.82	3.15	0.46	73.06
<i>SD2</i>	74.0	71.03	63.79	79.84	2.55	0.37	72.24
<i>SDRR</i>	74.5	71.03	63.95	80.16	2.57	0.36	72.45
<i>ShannonEn</i>	77.5	68.97	63.27	81.63	2.50	0.33	72.45

TABLA-6.26 Evaluación diagnóstica de los modelos LDA para cada método de selección.

<i>Método de selección</i>	<i>Se(%)</i>	<i>Sp(%)</i>	<i>PPV(%)</i>	<i>NPV(%)</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc(%)</i>
SLDA	68.50	86.21	77.40	79.87	4.97	0.37	78.98
SLR	73.00	75.17	66.97	80.15	2.94	0.36	74.29
FCBF _{(0)M=1}	71.00	77.59	68.60	79.51	3.17	0.37	74.90
FCBF _{(0)M=0.95}	72.50	77.24	68.72	80.29	3.19	0.36	75.31
FCBF _{(0)M=0.90}	72.50	72.76	64.73	79.32	2.66	0.38	72.65

TABLA-6.27 Evaluación diagnóstica de los modelos LR para cada método de selección.

<i>Método de selección</i>	<i>Se(%)</i>	<i>Sp(%)</i>	<i>PPV(%)</i>	<i>NPV(%)</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc(%)</i>
SLDA	73.50	81.03	72.77	81.60	3.88	0.33	77.96
SLR	73.00	81.72	72.96	80.61	3.91	0.35	77.55
FCBF _{(0)M=1}	68.00	87.93	79.53	79.94	5.63	0.36	79.80
FCBF_{(0)M=0.95}	71.00	86.21	78.02	81.17	5.15	0.34	80.00
FCBF _{(0)M=0.90}	74.00	81.03	72.91	81.88	3.90	0.32	78.16

TABLA-6.28 Evaluación diagnóstica de los modelos MLP para cada método de selección.

<i>Método de selección</i>	<i>Se(%)</i>	<i>Sp(%)</i>	<i>PPV(%)</i>	<i>NPV(%)</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Acc(%)</i>
SLDA	63.00	91.38	83.44	78.17	7.31	0.40	79.80
SLR	64.00	85.86	75.74	77.57	4.53	0.42	76.94
FCBF _{(0)M=1}	66.50	89.31	81.10	79.45	6.22	0.38	80.00
FCBF _{(0)M=0.95}	65.00	90.34	82.28	78.92	6.73	0.39	80.00
FCBF_{(0)M=0.90}	67.00	89.66	81.71	79.75	6.48	0.37	80.41

Capítulo VII: DISCUSIÓN

En el presente TFM se han analizado los registros de SpO₂ realizados a niños con sospecha clínica moderada-alta de padecimiento de SAHS. El análisis de la señal de SpO₂ se ha dividido en tres partes bien diferenciadas: extracción, selección y clasificación de características. Tras la exposición de los resultados obtenidos con esta metodología en el capítulo anterior, se procede al análisis e interpretación de los mismos y a la comparación con los resultados proporcionados en estudios previos dentro del contexto del análisis automático de señales biomédicas en la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños.

En primer lugar, se realiza el análisis de los resultados obtenidos en la fase de extracción de características. A continuación, se lleva a cabo la interpretación de los resultados obtenidos en las etapas de selección de características y clasificación. Finalmente, se comparan los resultados logrados en el presente TFM con los de otros estudios y se exponen las limitaciones de este trabajo.

7.1 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Es importante destacar que se ha creado un conjunto de partida formado por 105 características de diferentes enfoques de procesamiento: parámetros estadísticos, índices de oximetría clásicos, análisis espectral y métodos no lineales. Se han obtenido precisiones superiores al 70% con algunas de estas variables tomadas de forma individual, procedentes de los distintos enfoques en el grupo de test, como se observa en la tabla 6.25.

Por un lado, a partir de los registros de SpO₂ en el dominio del tiempo, se obtiene una precisión significativa con los parámetros estadísticos $M2t$ e IQR , los índices de oximetría clásicos $ODI4$, $ODI3$, $ODI2$ y Δ , y los parámetros no lineales $SD2$, $SDRR$ y $ShannonEn$.

Los parámetros estadísticos $M2t$ e IQR reflejan una mayor variabilidad en los registros de SpO₂ asociadas a los eventos de apnea. Además, de acuerdo con los histogramas de los registros de SpO₂ para ambos grupos en el dominio del tiempo se puede observar que el grupo SAHS positivo presenta mayor anchura en la envolvente del histograma de valores de SpO₂, correspondiéndose con diferencias significativas en estas características.

Los índices de oximetría clásicos $ODI4$, $ODI3$, $ODI2$ indican diferencias en los registros de SpO₂ de los sujetos SAHS positivos debidas al número de desaturaciones asociadas a eventos de apnea y/o hipopnea, mientras que el índice Δ

refleja también una mayor variabilidad en la señal de SpO₂ correspondiente a un sujeto SAHS positivo.

Los parámetros no lineales *SD2* y *SDRR* también reflejan diferencias entre SAHS positivos y SAHS negativos asociadas a la variabilidad introducida en la señal de SpO₂ por los eventos respiratorios. El parámetro *ShannonEn* muestra una mayor irregularidad en los sujetos SAHS positivos por estos eventos.

A la hora de analizar el espectro de las señales de SpO₂, la banda de interés determinada (0.016-0.039 Hz) se puede interpretar fisiológicamente, a partir de la duración de los eventos de apnea en niños. Esta banda se encuentra en frecuencias inferiores a 0.16 Hz, lo cual es consecuente con una duración mínima de 6 segundos de un evento de apnea en niños. En comparación con adultos (la banda de interés en adultos es: 0.014-0.033 Hz) se observa que la banda de interés está ligeramente desplazada a frecuencias mayores debido a que las apneas en los niños tienen, por definición, una duración mínima menor y, por lo tanto, es posible que se repitan con mayor frecuencia.

A la hora de analizar el espectro de las señales de SpO₂, se encuentran diferencias significativas entre los niños SAHS positivos y los SAHS negativos con los parámetros *PT_{BI}*, *PT*, *PMA_{STFT}*, *PR_{STFT}*, *SD_{STFT}*, *SpecEn_{STFT}*, *SF_{STFT}*, *SCF_{STFT}*, *SB*, *SFlux*, *VT_{BI}*, *PBISP_{BI}*, *PABISP_{BI}*, *H1_{BI}*, *H2_{BI}*, *H3_{BI}* y *PAQFC_{BI}*. Los parámetros *PT_{BI}* y *PT* procedentes de la *PSD* recogen una mayor potencia en todo el espectro y en la banda de interés asociada a los eventos de apnea. Los parámetros del *bispectrum* *PBISP_{BI}*, *PABISP_{BI}*, *H1_{BI}*, *H2_{BI}*, *H3_{BI}* y *PAQFC_{BI}* reflejan una mayor no linealidad y desviación de la gaussianidad asociados a los eventos de apnea.

En cuanto a la *STFT*, el parámetro *VT_{BI}* refleja un mayor volumen en la banda de interés a lo largo del tiempo en los sujetos SAHS positivos. Asimismo, las diferencias en el espectro en la banda de interés entre SAHS positivos y SAHS negativos en cada segmento de la *STFT* son recogidas por las características *PMA_{STFT}*, *PR_{STFT}*, *SD_{STFT}*, *SpecEn_{STFT}*, *SF_{STFT}*, *SCF_{STFT}*, *SB* y *SFlux*. *PMA_{STFT}* refleja un mayor pico de potencia a lo largo del tiempo en esta banda en los sujetos SAHS positivos, *PR_{STFT}* indica que hay una mayor proporción de la potencia de la señal en la banda de interés en sujetos SAHS positivos, *SD_{STFT}* indica una mayor variabilidad e irregularidad asociada a los eventos de apnea, y *SpecEn_{STFT}*, *SF_{STFT}*, *SCF_{STFT}*, *SB* y *SFlux* reflejan distinta forma del perfil espectral cuando ocurren estos eventos, es decir, una distribución más irregular de la potencia en un ancho de banda mayor del espectro asociada a estos eventos.

Dentro de las técnicas de análisis espectral, parámetros extraídos del *bispectrum* y, sobre todo, parámetros extraídos de la *STFT* mejoran los resultados de los mismos parámetros extraídos de la *PSD*. Es posible que el mejor comportamiento del *bispectrum* pueda deberse a su idoneidad para detectar desviaciones de la linealidad y gaussianidad de los registros de SpO₂ provocadas por los eventos de apnea/hipopnea. En cuanto a la *STFT*, la mejora se debe principalmente a la propia definición del AHI, que cuantifica el número de eventos, y no la severidad de estos

en la señal de SpO₂. La PSD promedia los efectos de los eventos de apnea en cada segmento de 10 minutos de la señal de SpO₂, mientras que la STFT tiene en cuenta los efectos en cada segmento del registro.

7.2 SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Se han aplicado dos metodologías de selección: selección de características bidireccional por pasos (*embedded method*) y FCBF (*filter method*). Con estas metodologías se pretende eliminar información ruidosa y redundante, seleccionando solamente aquellas características con un mayor poder conjunto de clasificación, con el objetivo de incrementar la capacidad diagnóstica de la señal de SpO₂ [132].

Un subconjunto óptimo del espacio de características debería contener información complementaria sobre el comportamiento de la señal de SpO₂ durante los eventos de apnea. Por lo tanto, los distintos subconjuntos óptimos de características obtenidos con cada método de selección (Tabla 6.21) deberían integrar a las diferentes metodologías de análisis empleadas: parámetros estadísticos, índices de oximetría convencionales, análisis espectral y análisis no lineal.

Los subconjuntos óptimos obtenidos con selección de características bidireccional por pasos, SLDA y SLR, contienen características de distinta naturaleza. El método SLDA seleccionó automáticamente 14 características del conjunto de partida: 2 índices de oximetría clásicos (*LO2* y *ODI4*), 3 parámetros espectrales (*H3_{BI}*, *SEDGE95* y *P_{TSTFT}*) y 9 parámetros no lineales (*DFA_{SLOPE1}*, *MSSE_{SLOPE}*, *MSPE_{SLOPE1}*, *NSI*, *DET*, *L_{max}*, *TREND*, *ShannonEn*, y *ANE_{fBI}*). El método SLR también proporcionó un subconjunto óptimo de 14 características: 1 parámetro estadístico (*IQR*), 10 características espectrales (*WCOB1*, *WCOB2*, *PBISP_{BI}*, *PABISP_{BI}*, *PAQFC_{BI}*, *PR*, *H1*, *Median_{STFT}*, *SFlux* y *P_{TBISTFT}*) y 3 parámetros no lineales (*MSSE_{SLOPE}*, *NSI* y *ANE_{fBI}*). Ambos métodos seleccionan las características *NSI* y *ANE_{fBI}*, que proporcionan información sobre la complejidad del registro en el dominio del tiempo (*NSI*) y sobre la no linealidad en la banda de interés del espectro asociadas a eventos de apnea. Se puede observar que las variables seleccionadas tanto en SLDA como en SLR para los modelos no son las variables que mejor rendimiento individual alcanzan, sino que, como se puede ver en el algoritmo descrito en el capítulo V, en cada paso se incluyen aquellas que aportan información complementaria y se excluyen las que aportan información redundante.

Por otro lado, los subconjuntos óptimos obtenidos con FCBF ($FCBF_{(0) M=1}$, $FCBF_{(0) M=0.95}$ y $FCBF_{(0) M=0.90}$) muestran una clara dependencia respecto al factor *M* que determina la redundancia entre características. Al aplicar el método $FCBF_{(0) M=1}$ se obtiene un subconjunto formado por el *ODI3* y *ANE_{fBI}*, que contienen información sobre el número de desaturaciones y sobre la no linealidad en la banda de interés del espectro asociadas a eventos de apnea. El método $FCBF_{(0) M=0.95}$ selecciona el *ODI3*, *SpecEn* y *ANE_{fBI}*, que contienen información sobre el número de desaturaciones (*ODI3*), la irregularidad (*SpecEn*) y la no linealidad en la banda de interés del espectro

($ANEF_{BI}$) asociadas a eventos de apnea. Por último, con el método $FCBF_{(0) M=0.90}$ se seleccionan el $ODI3$, $ANEF_{BI}$, $DFAS_{LOPE1}$, $PAQFC_{BI}$ y $M4f$, que proporcionan información sobre el número de desaturaciones ($ODI3$), las relaciones de escala y correlaciones de la señal ($DFAS_{LOPE1}$), la concentración de la potencia espectral ($M4f$) y la no linealidad en la banda de interés del espectro ($PAQFC_{BI}$ y $ANEF_{BI}$) asociadas a eventos de apnea. Estos tres subconjuntos seleccionan los parámetros $ODI3$ y $ANEF_{BI}$, que proporcionan información sobre el número de desaturaciones y sobre la no linealidad en la banda de interés del espectro asociadas a eventos de apnea

Comparando las diferentes metodologías, se puede destacar que la información principal recogida en los subconjuntos óptimos asociada a los eventos respiratorios sintetiza la influencia de: número de desaturaciones, frecuencia y no linealidad introducida por las desaturaciones en la señal de SpO_2 .

Se han aplicado los subconjuntos óptimos como entrada a los clasificadores LDA, LR y MLP. Comparando los resultados obtenidos (Tablas 6.26-6.28) con la precisión alcanzada individualmente por las características IQR y $ODI2$ (76.53 %), es posible observar un incremento del rendimiento diagnóstico de hasta aproximadamente un 4%, dependiendo de la composición del subconjunto óptimo de características.

Utilizando el clasificador LDA con el subconjunto óptimo SLDA se alcanza una sensibilidad del 68.50%, una especificidad del 86.21% y una precisión del 78.98%. En términos de precisión diagnóstica, estos resultados son ligeramente superiores a los alcanzados únicamente con el IQR o el $ODI2$. Sin embargo, con el resto de subconjuntos óptimos, LDA no mejora el rendimiento diagnóstico obtenido con estas dos variables tomadas individualmente. La explicación de por qué no se mejoran siempre estos resultados viene determinada por el funcionamiento del clasificador LDA. En primer lugar, LDA requiere que las funciones de densidad de probabilidad condicionada de cada clase $p(y|w_j)$ sigan una distribución normal y que las matrices de covarianza de las clases sean idénticas (homocedasticidad) [146]. Además, LDA es un modelo de clasificación que divide el espacio de características de entrada en regiones de decisión, siendo la frontera que las separa una función lineal [145]. Cuando las características individuales no presenten una distribución normal y homocedástica y la frontera que separa a los diferentes grupos no sea lineal, LDA no alcanzará resultados óptimos. En este estudio, se han empleado test estadísticos no paramétricos debido a que la distribución de los datos no era normal y homocedástica, por lo tanto el clasificador LDA no es el más adecuado para mejorar el rendimiento diagnóstico, aunque es el clasificador clásico de referencia y su utilización está justificada. Por otro lado, tiene sentido que el clasificador LDA alcance el rendimiento óptimo empleando el subconjunto procedente de SLDA, puesto que este subconjunto está optimizado para este tipo de clasificador.

El clasificador LR alcanza con el subconjunto óptimo $FCBF_{(0) M=0.95}$ una sensibilidad del 71.00 %, una especificidad del 86.21% y una precisión del 80.00%, que es superior a la alcanzada con el IQR o el $ODI2$. Este clasificador obtiene

precisiones iguales o superiores con todos los subconjuntos respecto a LDA, y la precisión alcanzada también es superior a la del *IQR* o el *ODI2* en todos los subconjuntos. Al contrario que LDA, LR no requiere que las variables independientes sean normales y homocedásticas, ya que no realiza ninguna suposición sobre la naturaleza estadística de los datos [141], [146]. Esto es coherente con el incremento en el rendimiento diagnóstico obtenido con esta metodología. Además, el subconjunto óptimo $FCBF^{(0)}_{M=0.95}$ consta de un número pequeño de características (*ODI3*, *SpecEn* y *ANEFBI*), que reflejan las principales alteraciones introducidas por los eventos de apnea en los registros de SpO₂: número de desaturaciones, frecuencia y no linealidad. Otros subconjuntos son más sensibles al *overfitting*, al estar formados por un número de características superior [35], [133].

En último lugar se ha implementado un clasificador binario mediante una red neuronal MLP, con el que se obtienen los mejores resultados de este estudio: una sensibilidad del 67.00 %, una especificidad del 89.66% y una precisión del 80.41% a partir del subconjunto óptimo $FCBF^{(0)}_{M=0.9}$. Este clasificador obtiene resultados similares a LR (diferencia menor del 1%) con los subconjuntos SLR, $FCBF^{(0)}_{M=0.95}$ y $FCBF^{(0)}$, y mejora ligeramente la precisión diagnóstica (mejora superior al 2%) con los subconjuntos SLDA y $FCBF^{(0)}_{M=0.90}$. Es coherente que este clasificador supere en términos de precisión diagnóstica a LR, ya que un modelo MLP consta de múltiples capas de modelos LR, y además incluye regularización, por lo que se previene el *overfitting*. Además, el subconjunto óptimo $FCBF^{(0)}_{M=0.90}$ consta de un número de características pequeño pero suficientemente representativo (*ODI3*, *DFASLOPE1*, *PAQFCBI*, *M4f* y *ANEFBI*), que reflejan las principales alteraciones introducidas por los eventos de apnea en los registros de SpO₂: número de desaturaciones, frecuencia y no linealidad. Otros subconjuntos son más sensibles al *overfitting*, al estar formados por un número de características superior [35], [133].

Se aprecia cómo la mejora en la precisión respecto al *IQR* o el *ODI2* proporcionada por las etapas de selección y clasificación es cercana al 4%. Analizando los resultados obtenidos, se observa cómo el par sensibilidad-especificidad está muy desbalanceado. Esto se puede deber a que hay más sujetos SAHS negativos (293 en entrenamiento y 290 en test) que SAHS positivos (198 en entrenamiento y 200 en test). Los algoritmos de clasificación no se comportan bien cuando el desbalanceo es muy grande, ya que sesgan su rendimiento hacia la clase mayoritaria [143].

Podemos concluir, por lo tanto, que la selección de características es adecuada para mejorar el rendimiento diagnóstico en este estudio, principalmente con *FCBF*, que es independiente del clasificador y es menos sensible al *overfitting*. También se concluye que el clasificador MLP se comporta mejor que LDA y LR, ya que LDA no es adecuado para el incremento de la eficacia diagnóstica debido a la naturaleza de los datos y LR es una simplificación del clasificador MLP.

7.3 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Se han encontrado múltiples estudios centrados en la aplicación de técnicas de procesado de señal para el diagnóstico del SAHS en niños [6]–[29]. Las Tablas 7.1 y 7.2 recogen las principales características de estos estudios, así como el rendimiento diagnóstico de la metodología desarrollada. Las señales analizadas en estos estudios son, principalmente, el ECG, la PPG, el FA y la señal de SpO_2 .

En primer lugar, algunos estudios realizan un análisis de la señal del ECG para la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños [6]–[10]. En estos estudios, lo que se hace es extraer alguna característica de los registros del ECG. En la mayor parte de estos trabajos, se identifican los complejos QRS y el intervalo RR y se hallan características espectrales o no lineales a partir de ellos. Es destacable el hecho de que ninguno de estos estudios emplee un número de sujetos comparable al del presente TFM.

Dentro de estos estudios, es especialmente interesante el trabajo desarrollado por *Shouldice et ál* [6], que divide el estudio en dos fases: extracción de características y clasificación, dividiendo a la población (50 sujetos) en entrenamiento y test, como el presente TFM. Este trabajo alcanza una precisión del 88% (sensibilidad 85.7% y especificidad 90.9%) mediante el empleo de QDA y características temporales y espectrales. Estos resultados son superiores a los del presente estudio, aunque el tamaño de la base de datos es bastante inferior, por lo que no son del todo generalizables. También es importante indicar que en este estudio se empleó un punto de corte de SAHS de 1 e/h en lugar de 5 e/h, que ha sido el utilizado en este TFM.

En el estudio realizado por *Deng et ál* [7], los autores extraen la señal de HRV del ECG y aplican técnicas de análisis espectral y no lineal para obtener características de la señal, sobre una población de 52 sujetos. En concreto, se halla la potencia en distintas bandas del espectro mediante la transformada de Wigner-Ville (*Wigner-Ville Transform*, WVT), y se calculan $ApEn$, $SampEn$, el DFA y el límite de ruido (*Noise Limit*, NL) mediante la técnica de valoración numérica (*Numerical Titration*). En este estudio se alcanzan una sensibilidad del 81.3%, una especificidad del 72.2% y un AROC de 0.8020. Estos resultados son algo inferiores a los de este TFM, y además el punto de corte de SAHS es 10 e/h, y no se emplea ninguna técnica de validación en un conjunto independiente. Destaca también el trabajo realizado por *Pu et ál* [8] que extrae características cardiorrespiratorias y alcanza una sensibilidad del 89% y una especificidad el 96%. Aunque las métricas de este estudio sean elevadas, no emplea ninguna técnica de validación y está orientado a la detección de eventos, no a la clasificación. El resto de estudios no proporcionan resultados de precisión diagnóstica de las características extraídas del ECG [9], [10], que son de índole temporal y espectral, por lo que no es posible comparar su rendimiento con el alcanzado en el presente TFM.

TABLA-7.1 Comparación con otros estudios. Parte I.

Autor	Año	Tipo Registro	Extracción de características	Selección y clasificación	Nº sujetos	Se(%)	Sp(%)	Acc(%)
Vavrina <i>et ál</i> [17]	1995	SpO ₂	ODI, ODI _{max} y SD	—	110+21	—	—	—
Kirk <i>et al</i> [18]	2003	SpO ₂	ODI	—	57	66.8	60	—
Shouldice <i>et ál</i> [6]	2004	ECG	Características temporales y espectrales.**	Clasificador discriminante cuadrático con distancia de Mahalanobis	50	85.7	90.9	88
Zapanta <i>et ál</i> [9]	2004	ECG	Algoritmo de valoración numérica del intervalo R-R	—	15	—	—	—
Gil <i>et ál</i> [15]	2005	PPG	Detección eventos de Decremento en la Amplitud de la fotopleletismografía.*	—	25	76	73	—
Pu <i>et ál</i> [8]	2005	ECG	Índices Cardio-Respiratorios.*	—	37	89	96	—
Lin <i>et ál</i> [10]	2005	ECG y flujo aéreo	PSD	—	10	—	—	—
Deng <i>et ál</i> [7]	2006	HRV	Numerical Tritation, ApEn, SampEn, DFA, características de la transformada Wigner-Ville	—	52	81.3	72.2	—
Gil <i>et ál</i> [13]	2009	PPG y HRV	Detección eventos de DAP y análisis espectral de HRV mediante SPWVD.*	Selección de características bidireccional por pasos mediante LDA	21	87.5	71.4	80
Gil <i>et ál</i> [12]	2010	PPG	Análisis de la variabilidad de PTT.*****	Selección de características bidireccional por pasos mediante LDA	21	75	87.5	80
Mason <i>et ál</i> [19]	2010	Oximetría y bandas RIP	ODI, eventos respiratorios y arousals del ritmo cardíaco. ****	Árbol de clasificación y regresión.	90	—	—	79%+
Sepúlveda-Cano <i>et ál</i> [14]	2011	PPG	Características dinámicas de la representación tiempo-frecuencia.*	Selección con relevance analysis for stochastic features y clasificación con k-nearest neighbour (KNN)	21	80.0 90	87.5 75	83.33 83.33

+ Se trata de un clasificador entre SAHS negativos, SAHS positivos leves y SAHS positivos graves

* Orientado a detección de eventos

** Entrenamiento-Test

*** Validación cruzada dejando uno fuera

**** Validación cruzada en un subconjunto (*k-fold cross validation*)

***** Detección de eventos y validación cruzada dejando uno fuera

TABLA-7.2 Comparación con otros estudios. Parte II.

Autor	Año	Tipo Registro	Extracción de características	Selección y clasificación	Nº sujetos	Se(%)	Sp(%)	Acc(%)
Chang <i>et ál</i> [20]	2012	SpO ₂	ODI	LR	141	92 60	38 86	—
Garde <i>et ál</i> [25]	2013	SpO ₂	PSD y características temporales.***	LDA	30+38	80 80	94.7 92.1	88 86.8
Tsai <i>et ál</i> [21]	2013	SpO ₂	ODI	—	148	77.7 83.8 89.1	88.9 86.5 86	—
Cohen <i>et ál</i> [22]	2013	ECG y SpO ₂	Características temporales y espectrales.****	Clasificador discriminante lineal	288	58	82.6	82.6
Álvarez <i>et ál</i> [26]	2014	SpO ₂	Momentos estadísticos, SampEn, CTM y LZC.***	Selección con algoritmos genéticos y clasificación con regresión logística	50	80.8	79.2	80
Álvarez <i>et ál</i> [27]	2014	SpO ₂	Características de la PSD, SampEn, CTM y LZC.***	Clasificación con LDA, LR y QDA	50	80.8	79.2	80
Garde <i>et ál</i> [29]	2014	PRV y SpO ₂	Índices de oximetría clásicos, características temporales, análisis espectral, ApEn, SampEn, CTM y ****	Selección de las características más significativas y clasificación con LDA	146	88.4	83.6	84.9
Gutierrez-Tobal <i>et ál</i> [16]	2014	FA y SpO ₂	ODI y análisis espectral *****	Selección de características bidireccional por pasos mediante LR	50	84.6 ± 9.6	87.2 ± 9.1	85.8 ± 5.2
Lázaro <i>et ál</i> [11]	2014	PPG	Detección eventos de DAP y análisis espectral de PRV mediante SPWVD.*****	Selección de características bidireccional por pasos mediante LDA	21	100	71.4	86.7
Gutiérrez-Tobal <i>et ál</i> [23]	2015	FA y SpO ₂	ODI y análisis espectral *****	Selección de características bidireccional por pasos mediante LR	50	85.9	87.4	86.3
Álvarez <i>et ál</i> [28]	2015	SpO ₂	Índices de oximetría clásicos, momentos estadísticos, análisis espectral, SampEn, CTM y LZC.**	Selección con FCBF y clasificación con LDA, QDA y LR.	176	71.4	100	88.57
Gutiérrez-Tobal <i>et ál</i> [24]	2015	SpO ₂	ODI y análisis espectral ***	Clasificación con MLP	176	70.4	96.2	85.8

* * Entrenamiento-Test

*** Validación cruzada dejando uno fuera

**** Validación cruzada en un subconjunto

***** Detección de eventos y validación cruzada dejando uno fuera

***** Bootstrap

Otros estudios analizan la señal PPG [11]–[15]. En estos trabajos se proponen características tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia. Sin embargo, la población en todos estos estudios es bastante inferior a la del presente trabajo. El mejor resultado alcanzado con el análisis de la señal de PPG se obtiene en el estudio realizado por *Lázaro et ál.* [11]. En este trabajo se hace uso de la PRV, que se extrae de la PPG, se realiza una detección de la reducción de las fluctuaciones de amplitud en la señal del PPG (*Decreases in the Amplitude fluctuations of PPG, DAP*) y se hallan características de la señal PRV en el dominio de la frecuencia. En este estudio se alcanza una sensibilidad del 100%, una especificidad del 71.4% y una precisión del 86.7% empleando validación cruzada dejando uno fuera sobre una población de 21 sujetos. Estos resultados son superiores a los del presente TFM, pero están orientados a la detección de eventos y el tamaño de la base de datos es significativamente menor.

En último lugar, se tienen varios estudios que analizan la señal de SpO₂ para diagnosticar el SAHS en niños [16]–[29]. Estos estudios son los más interesantes a la hora de ser comparados con el presente TFM, ya que se realiza un análisis de la misma señal biomédica. Principalmente, estos estudios se basan en la extracción de características en el dominio del tiempo, como la SpO₂ promedio, la SpO₂ mínima y el ODI [16]–[29]. También se han tenido en cuenta características procedentes del análisis espectral [24], [25], [27]–[29], características procedentes del análisis no lineal [26]–[29] y características clínicas y procedentes de otras señales de la PSG [17]–[23], [29].

Dentro de estos estudios, son más relevantes aquellos que aplican técnicas de extracción de características [17], [22], [24]–[29], que es el objetivo principal de este TFM. El resto de estudios no usan características de la señal de SpO₂ extraídas de forma automática, aunque algunos sí que aplican técnicas de procesado de señal en la fase de clasificación [19], [20]. En este conjunto de estudios, son especialmente interesantes de cara a este trabajo aquellos que usan un gran número de técnicas de extracción de características de la señal de SpO₂ y asimismo realizan selección y/o clasificación de características [24]–[29].

El más destacado de estos estudios es el realizado por *Álvarez et ál.* [28], puesto que realiza un análisis bastante similar al de este TFM con una base de datos de 176 sujetos. En primer lugar, consta de una fase de extracción de características en las que calcula momentos estadísticos ($M1t$ – $M4t$ y $M1f$ – $M4f$), índices de oximetría clásicos ($ODI3$), características de la PSD en la banda de interés (PT_{BI} , P_{MA} y P_R) y parámetros no lineales (CTM , $SampEn$ y LZC) de la señal de SpO₂. Después emplea FCBF en la etapa de selección y LDA, QDA y LR en la fase de clasificación. Para validar los resultados, divide a la población en entrenamiento y test. Con QDA alcanza los mejores resultados, obteniendo una sensibilidad del 71.4%, una especificidad del 100% y una precisión del 88.57%. Estos resultados son superiores a los de este TFM, aunque la base de datos es bastante más pequeña y el par sensibilidad-especificidad está muy desbalanceado.

El siguiente estudio más destacado es el realizado por *Gutiérrez-Tobal et ál* [24] que utiliza la misma base de datos de 176 registros y extrae características de la PSD en la banda de interés (P_{MA} , P_{mA} , $M2f$ y PT_{BI}) y el $ODI3$ de los registros de SpO_2 . Emplea un clasificador MLP con validación cruzada dejando uno fuera, alcanzando una sensibilidad del 70.4 %, una especificidad del 96.2% y una precisión del 85.8%. Estos resultados superan en términos de precisión diagnóstica a los del presente TFM, pero presentan los mismos inconvenientes que el estudio anterior [28] y, además, emplea validación cruzada dejando uno fuera, por lo que el modelo va a ser menos generalizable.

Con una base de datos de 50 sujetos se encuentran los trabajos desarrollados por *Álvarez et ál* [26], [27]. En el primero de estos estudios [26], en la fase de extracción de características se calculan momentos estadísticos y parámetros no lineales ($SampEn$, LZC y CTM), en la etapa de selección aplica algoritmos genéticos y emplea LR, obteniendo una sensibilidad del 80.8%, especificidad del 79.2% y una precisión del 80%. El segundo estudio extrae características de la PSD en la banda de interés determinada de la misma forma que en [28] (P_{MA} , P_R , PT_{BI} , MF y $SpecEn_{BI}$) y no lineales, y usa los clasificadores LDA, LR y QDA, obteniendo los mismos resultados que el estudio anterior [27]. Estos resultados son ligeramente mejores a los del presente TFM, al presentar un par sensibilidad-especificidad más balanceado con una precisión similar, pero con una base de datos mucho menor y sin dividir a la población en entrenamiento y test. También es importante indicar que en ambos estudios [26], [27] se empleó un punto de corte de SAHS de 3 e/h en lugar de 5 e/h, que ha sido el utilizado en este TFM.

El último estudio con extracción de características de la señal de SpO_2 y selección y/o clasificación es el realizado por *Garde et ál* [25], en el que a partir de una base de datos de 68 sujetos se extraen parámetros estadísticos, índices de oximetría clásicos ($ODI2$, $ODI3$, $CT92$, $CT90$, $CT88$, $CT86$ e índice Δ) y características de la PSD (PT_{BI} , P_R y S_s) en la banda de interés. *Garde et ál* emplea un clasificador LDA, alcanzando una sensibilidad del 80%, una especificidad del 94.7% y una precisión del 88%. Este estudio alcanza un rendimiento diagnóstico superior al del presente TFM, aunque el tamaño de la base de datos es menor. Además, la banda de interés de la PSD es hallada de forma visual, sin cuantificar dónde hay diferencias significativas mediante un test estadístico.

En la investigación llevada a cabo por *Vavrina et ál*. [17] a partir de 131 pacientes, se extraen el ODI, el ODI correspondiente a la hora de sueño con mayor número de desaturaciones, la desviación típica de la SpO_2 y características de la frecuencia de pulso. No se emplean técnicas de selección ni clasificación de características ni se proporcionan resultados en términos de sensibilidad, especificidad y precisión.

Dentro del contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil, también hay estudios que combinan el análisis de la señal de SpO_2 con otras señales biomédicas. En el estudio desarrollado por *Cohen et ál*. [22] se analizan de manera conjunta el ECG y la señal de SpO_2 , Concretamente, se extraen características del registro de SpO_2 en el dominio del tiempo y características temporales y de la PSD del ECG.

Después se utiliza el clasificador LDA, obteniendo como resultados diagnósticos una sensibilidad del 58 % y una especificidad del 82.6 % a la hora de clasificar las épocas. Estos resultados alcanzados son inferiores a los obtenidos en el presente TFM haciendo uso de LDA.

En el estudio desarrollado por *Garde et ál* [29], se combinan características procedentes de la PRV y la señal de SpO₂. Se extraen índices de oximetría clásicos (*ODI2*, índice Δ y *CT94*), parámetros estadísticos (*M2t* e *IQR*), características de la PSD (*SpecEn*, *P_R* y la potencia alrededor del pico de la banda 0.005-0.1 Hz de la PSD), parámetros no lineales (*ApEn*, *LZC* y *CTM*) de la señal de SpO₂, y también se extraen características temporales y de la PSD de la PRV. Después se seleccionan las características más significativas empleando *4-fold cross validation* y se emplea LDA, obteniendo como resultados diagnósticos una sensibilidad del 88.4%, una especificidad del 83.6% y una precisión del 84.9%. En los estudios desarrollados por *Gutiérrez-Tobal et ál* [16], [23] a partir de una base de datos de 50 sujetos se combinan características espectrales extraídas de las señales de FA y el ODI extraído de la señal de SpO₂. Aplicando selección de características bidireccional por pasos mediante LR se alcanza una sensibilidad del 85.9%, una especificidad del 87.4% y una precisión del 86.3% en el diagnóstico del SAHS en niños [23], aunque el punto de corte de SAHS utilizado, 3 e/h, sea distinto al del presente TFM. Estos estudios muestran que el empleo conjunto de información de distintas señales biomédicas mejora el rendimiento diagnóstico [16], [23], [29].

En los restantes estudios se ha hecho uso de información clínica junto con el ODI de la señal de SpO₂ [18]–[21]. Entre estos estudios es especialmente relevante el desarrollado por *Tsai et ál* [21], en el que a partir de una población de 148 niños se evalúa la capacidad diagnóstica de información clínica y de índices de oximetría clásicos. Seleccionando el ODI como característica y con un umbral de decisión del 4.15, se alcanza una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86 %. Sin embargo, no se hace uso de técnicas de validación cruzada a la hora de evaluar la capacidad diagnóstica. En el trabajo realizado por *Mason et ál* [19], a partir de 90 señales de SpO₂, pletismografía de inductancia respiratoria y EEG, se identifican como características la presencia de desaturaciones de SpO₂, la presencia de eventos respiratorios y la presencia de arousals o microdespertares. A partir de estas características se realiza una clasificación en SAHS negativos, SAHS leves y SAHS graves con árbol de regresión y clasificación mediante *10-fold cross validation*, alcanzando una precisión del 79%. En los estudios realizados por *Kirk et ál* [18] y *Chang et ál* [20], los resultados obtenidos presentan una precisión bastante baja (Sensibilidad del 66.8% y especificidad 60% [18], sensibilidad del 60% y especificidad del 86% [20]). En ambos estudios se combinan uso de características de carácter clínico junto con el ODI, aplicando en el caso del estudio desarrollado en [20] clasificación con LR de múltiple factor.

Finalmente destacar que todos los estudios encontrados usan bases de datos de menor tamaño a la analizada en el presente TFM (la base de datos del TFM es más de 5 veces superior a las analizadas en la literatura). Este aspecto da mucha importancia a la realización de un estudio que integre todas estas metodologías con una base de datos amplia, que haga que este estudio pueda ser generalizable a cualquier base de datos, que es lo que se pretende hacer en este TFM. Además, este estudio consta de registros de distinta frecuencia de muestreo. Si se desea obtener un modelo que sea generalizable a cualquier base de datos, es importante que este modelo se comporte bien independientemente de la frecuencia de muestreo de los registros. En el presente estudio, esto se consigue remuestreando a una frecuencia de muestreo común de 25 Hz, que es la recomendada por la AASM [41].

7.4 LIMITACIONES

Tras el desarrollo del presente estudio, es importante indicar algunas limitaciones que se han encontrado y que han podido condicionar los resultados alcanzados.

La limitación más importante de este trabajo es que todos los sujetos proceden de la misma unidad del sueño. Sería interesante aplicar los modelos de clasificación obtenidos a otras bases de datos para ver si estos modelos son generalizables a cualquier registro de SpO₂ independientemente del equipo de polisomnografía y/o pulsioximetría empleado.

Otra limitación importante es que solamente se realiza clasificación entre SAHS positivos y SAHS negativos. Algunos trabajos realizan una clasificación del grado de padecimiento de la enfermedad en función del valor del AHI, asociando un AHI menor que 1 al no padecimiento de SAHS, un AHI entre 1 y 5 con un SAHS leve, un AHI entre 5 y 10 con un SAHS moderado y un SAHS mayor que 10 con un SAHS grave [1], [39]. Por lo tanto, con una clasificación en base a la gravedad del SAHS se obtendrían resultados más generalizables.

Un problema muy importante, íntimamente relacionado con los resultados alcanzados, es la división de la base de datos en entrenamiento y test. En el conjunto de entrenamiento, que es donde se diseñan los modelos de los clasificadores, los distintos grupos de población (SAHS positivo y SAHS negativo) estaban muy desbalanceados, habiendo más sujetos SAHS negativos que SAHS positivos. Este desbalanceo ha provocado un sesgo en los algoritmos de clasificación hacia la clase mayoritaria, obteniendo modelos que no eran óptimos. Por lo tanto, con una división adecuada de la base de datos en entrenamiento y test podría alcanzarse una precisión diagnóstica superior y con un par sensibilidad-especificidad más balanceado.

En cuanto a la metodología empleada, se han aplicado distintas técnicas de procesado de señal. A la vista de los resultados obtenidos con las características

procedentes del análisis espectral, sería interesante extraer características a partir de representaciones tiempo-frecuencia del *bispectrum*, de manera análoga a lo que hace el espectrograma con la PSD. También podría ser relevante aplicar las técnicas de análisis no lineal a segmentos de señal de SpO₂ de mayor duración que contendrán más cambios en la señal a analizar. Sin embargo, la aplicación de métodos no lineales a segmentos de gran tamaño conlleva una alta carga computacional. Esto se podría resolver reduciendo la frecuencia de muestreo de los registros. En otros estudios se ha comprobado que con registros de frecuencia de muestreo igual o inferior a 1Hz se pueden caracterizar de forma muy eficiente las propiedades no lineales de la señal de SpO₂ [58], [72], [155].

Desde el punto de vista de la selección de características, sería útil integrar en el proceso de selección de características técnicas de bootstrapping [132] y estudiar la utilidad de otras metodologías de selección de características y reducción de dimensionalidad para ver si se alcanza una mayor precisión diagnóstica, como el análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*, PCA) o los algoritmos genéticos (*Genetic Algorithms*, GAs), empleados previamente en el diagnóstico del SAHS en adultos [58]. Además, en este trabajo solamente se han aplicado los clasificadores LDA, LR y MLP, por lo que sería interesante la inclusión de otros clasificadores, como clasificadores bayesianos, árboles de decisión o máquinas vector soporte (*Support Vector Machine*, SVM), así como el empleo de técnicas de aprendizaje automático que combinen los modelos de distintos clasificadores para obtener mejores resultados, como las técnicas de *bagging*, *boosting* y *stacking* [34].

La última limitación encontrada en relación con el presente estudio se refiere al hecho de que se ha realizado el análisis de una única señal, la de SpO₂. En este contexto, sería interesante evaluar si los registros de diferente naturaleza, como la propia señal de SpO₂, el ECG, el FA, la señal de PPG o la señal PRV proporcionan información complementaria entre sí, como se ha propuesto en los estudios desarrollados por *Cohen et ál* [22], *Garde et ál* [29] y *Gutiérrez-Tobal et ál* [23]. Especialmente relevante sería el estudio conjunto de la señal de SpO₂ y la frecuencia de pulso, ya que ambas proceden de la oximetría, como se ha propuesto en otros estudios [156], [157].

Capítulo VIII: CONCLUSIONES

Con la realización de este TFM se pretende evaluar la capacidad diagnóstica de los registros de SpO_2 procedentes de la oximetría nocturna a la hora de diferenciar entre enfermos de SAHS moderado-severo y sujetos sin SAHS en niños. Para ello se han evaluado distintas técnicas de procesado de señal a la hora de implementar la detección automática de esta patología.

Para llevar a cabo este trabajo se ha contado con una base de datos compuesta por 981 registros de SpO_2 realizados durante la PSG en la unidad del sueño del Comer Children's Hospital de la Universidad de Chicago. La muestra se compone de niños de ambos sexos de 0 a 13 años con signos y síntomas de padecimiento de SAHS. Tras el análisis de la PSG estándar por los especialistas, 386 niños resultaron ser SAHS positivo ($AHI \geq 5$) y 595 SAHS negativo.

La metodología desarrollada en el estudio se ha realizado en tres etapas: (i) extracción de características, (ii) selección y (iii) clasificación de características. En la primera fase, se han aplicado técnicas de carácter estadístico, espectral y no lineal e índices de oximetría clásicos para obtener un amplio conjunto de parámetros de diferente naturaleza que permitan caracterizar a la señal de SpO_2 . En la fase de reducción de dimensión se han aplicado los métodos de selección de características bidireccional por pasos y FCBF para determinar los subconjuntos óptimos formados por aquellas características que aporten información complementaria. Finalmente, en la fase de clasificación se han aplicado los clasificadores LDA, LR y MLP a los distintos subconjuntos óptimos.

Posteriormente, para evaluar la capacidad diagnóstica tanto de las características individuales como de los modelos LDA, LR y MLP construidos en las fases de selección y clasificación, se ha realizado un análisis del rendimiento diagnóstico mediante la construcción de curvas ROC y el cálculo de parámetros derivados, como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa, precisión y AROC. A la hora de hacer el análisis estadístico se ha dividido aleatoriamente a la población inicial en entrenamiento (50%) y test (50%). Con el conjunto de entrenamiento se han obtenido los distintos subconjuntos óptimos de características y se han diseñado los modelos LDA, LR y MLP, mientras que en el conjunto de test se ha empleado para validar la metodología propuesta en una población independiente.

La red neuronal MLP alcanzó el mayor rendimiento diagnóstico en términos de precisión (67.00% de sensibilidad, 89.66% de especificidad y 80.41% de precisión) construido a partir de características de los distintos enfoques seleccionadas automáticamente mediante FCBF: índices de oximetría clásicos (ODI_3), momentos estadísticos ($M4f$), parámetros espectrales ($PAQFC_{BI}$) y no lineales (DFA_{SLOPE1} y ANE_{fBI}).

A continuación, se recogen las contribuciones originales, conclusiones y líneas de investigación futuras.

8.1 CONTRIBUCIONES ORIGINALES

La principal aportación de la investigación realizada en este TFM ha sido el desarrollo de una metodología automática de análisis de la señal de SpO₂ aplicada sobre una amplia población compuesta por niños con sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS (981 sujetos) para la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. La metodología desarrollada consta de diferentes etapas, tras las que se ha conseguido generar un subconjunto óptimo de características que maximiza la precisión diagnóstica alcanzada. Se ha creado un conjunto de partida de 105 características de diferente naturaleza, procedente del uso de distintas técnicas de procesamiento de señal aplicadas a los registros de SpO₂, de modo que se extraiga la mayor cantidad de información posible de esta señal. Muchos de los métodos aplicados no han sido empleados previamente en el análisis de registros de SpO₂ en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil.

A continuación, se citan las aportaciones originales que se derivan de este trabajo:

- Hasta donde conocemos, en la etapa de extracción de características, se han aplicado técnicas de análisis espectral no empleadas anteriormente con registros de SpO₂ en niños: *STFT*, *bispectrum* y bicoherencia. Estas dos últimas técnicas tampoco habían sido empleadas anteriormente con registros de SpO₂ en adultos y complementan al análisis espectral convencional, proporcionando información sobre desviaciones de la linealidad, gaussianidad y estacionariedad de las señales de SpO₂. Otros estudios que aplican análisis espectral a registros de SpO₂ en niños se han centrado exclusivamente en la PSD [24], [25], [27]–[29].
- La banda de frecuencias de interés empleada en el análisis espectral de las señales de SpO₂ (0.016-0.039 Hz) se ha obtenido determinando la región del espectro en la que se maximizan las diferencias estadísticas (*p*-valor <0.01) entre niños con SAHS y niños sin SAHS, analizando para ello un conjunto de entrenamiento compuesto por 491 sujetos.
- La aplicación de una gran variedad de métodos no lineales es una de las principales contribuciones de este TFM. Con estas técnicas de procesamiento se ha capturado información contenida en los registros que no se detecta con el análisis espectral, como la complejidad, irregularidad y variabilidad de las señales. En total, se han calculado 35 características no lineales. Algunos estudios han aplicado análisis no lineal sobre registros de SpO₂ en niños,

pero solo han extraído el *CTM*, *LZC* y *SampEn* [26]–[29]. El resto de parámetros no lineales aplicados en este estudio es novedoso en el análisis de registros de SpO_2 en niños.

- En la etapa de selección de características se han empleado distintos tipos de metodologías (*embedded vs. filter*) y se han comparado los resultados de clasificación obtenidos con cada una de ellas. Otros trabajos han empleado solamente una metodología de selección, sin ver la utilidad que distintos enfoques pueden proporcionar en función de las características de entrada [24]–[29].

8.2 CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las conclusiones obtenidas tras llevar a cabo este TFM:

- i. Los métodos de procesado de señal de diferente naturaleza (estadísticos, índices de oximetría clásicos, espectrales y no lineales) proporcionan información complementaria sobre los efectos que producen los eventos de apnea en la señal de SpO_2 en niños y permiten caracterizar el comportamiento de esta señal en relación con la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil.
- ii. A partir de la metodología de selección de características FCBF se obtiene el subconjunto óptimo que alcanza mayor rendimiento diagnóstico con los clasificadores MLP y LR. Esta metodología presenta las ventajas de ser independiente del clasificador y menos sensible al *overfitting*.
- iii. El subconjunto óptimo con el que se alcanza mayor rendimiento diagnóstico en este estudio está formado por las siguientes características: *ODI3*, *DFASLOPE1*, *PAQFCBI*, *M4f* y *ANEfBI*. Este subconjunto de características sintetiza la principal información de la señal de SpO_2 asociada a los eventos de apnea: número de desaturaciones, frecuencia y no linealidad.
- iv. La mayor potencia de la señal de SpO_2 en niños se encuentra en la región de muy bajas frecuencias. Se he encontrado una región a muy bajas frecuencias [0.016-0.039] Hz en la que las diferencias significativas entre grupos diagnósticos se maximizan. Esta banda está relacionada con la componente periódica de las desaturaciones introducida en los registros por los eventos de apnea.

- v. El análisis espectral con la STFT y el *bispectrum* permite caracterizar propiedades espectrales asociadas a los eventos de apnea mejor que la PSD.
- vi. Los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica obtenidos con el clasificador MLP (67.00% de sensibilidad, 89.66% de especificidad y 80.41% de precisión) muestran un par sensibilidad-especificidad desbalanceado, producido por la presencia de más sujetos SAHS negativos que SAHS positivos tanto en el conjunto de entrenamiento como en el conjunto de test.
- vii. La metodología propuesta mejora en aproximadamente un 4% la precisión de los índices clásicos comunmente empleados en la práctica clínica.

Finalmente, es posible concluir que la señal de SpO₂ aporta información útil en la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños. Además, la red neuronal MLP diseñada a partir de la selección de características mediante FCBF mejora el rendimiento de los propios parámetros tomados de manera individual. Tras comparar los resultados alcanzados con los de otros estudios publicados dentro del mismo contexto, se puede concluir que el presente estudio contribuye a aumentar el conocimiento sobre la señal de SpO₂ en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil.

8.3 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Tanto las contribuciones y conclusiones ofrecidas, como las limitaciones extraídas de este TFM sugieren una serie de posibles líneas futuras de investigación.

El empleo de sujetos procedentes de la misma unidad del sueño es uno de los aspectos que se puede mejorar en futuros estudios. Sería interesante aplicar los modelos de clasificación obtenidos a sujetos procedentes de otras bases de datos para ver si estos modelos son generalizables a cualquier registro de SpO₂ independientemente del equipo de polisomnografía y/o pulsioximetría empleado.

Una futura investigación novedosa respecto al trabajo desarrollado sería el estudio en profundidad de grupos de sujetos por el grado de severidad de la enfermedad. En este sentido, algunos estudios realizan una clasificación del grado de padecimiento de la enfermedad en función del valor del AHI, asociando un AHI menor que 1 al no padecimiento de SAHS, un AHI entre 1 y 5 con un SAHS leve, un AHI entre 5 y 10 con un SAHS moderado y un AHI mayor que 10 con un SAHS grave [1], [39].

En cuanto a la metodología empleada, se han extraído una gran cantidad de características de distinto enfoque de procesado, y, a la vista de los resultados obtenidos con el análisis espectral, sería interesante utilizar herramientas que recojan representaciones tiempo-frecuencia del *bispectrum*. Además, sería interesante aplicar los métodos no lineales a segmentos de señal de SpO₂ de mayor duración, en los que se recoja una mayor variabilidad en los registros. Debido a la alta carga

computacional de estos métodos, una posible solución sería aplicar una ventana de promediado temporal (filtro de media/mediana) a las señales de SpO₂ para obtener una frecuencia de muestreo efectiva de 1 Hz, que se ha demostrado que es suficiente en adultos para cuantificar los cambios introducidos por las desaturaciones en la señal de SpO₂ [58], [72], [155].

Desde el punto de vista de la selección de características, los resultados alcanzados en este trabajo han demostrado que la implementación de una etapa de selección de parámetros previa a la clasificación mejora el rendimiento del clasificador dentro del contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. Por lo tanto, debido al gran número de características extraídas en este trabajo, sería útil validar la selección de características con técnicas de bootstrapping [132] y estudiar la utilidad de otras metodologías de selección de características y reducción de dimensionalidad, como PCA o los GAs empleados previamente en el diagnóstico del SAHS en adultos [58]. También serían interesantes la evaluación de otros clasificadores, como clasificadores bayesianos, árboles de decisión o SVM, el uso de técnicas de *ensemble learning*, que combinen múltiples modelos, mediante algoritmos de *bagging*, *boosting* o *stacking* [34].

Finalmente, sería muy interesante evaluar la utilidad del análisis conjunto de la señal de SpO₂ y de otros registros procedentes de la PSG nocturna. Especialmente relevante sería el estudio conjunto de la señal de SpO₂ y de frecuencia de pulso, ya que ambas proceden de la pulsioximetría, como se ha hecho en otros estudios previos [156], [157]. Según los distintos tipos de registros biomédicos analizados en otros estudios dentro del marco de la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil [6]–[29], sería interesante validar exhaustivamente si los registros de diferente naturaleza, como la propia señal de SpO₂, el ECG, el flujo aéreo, la señal de PPG o la señal PRV, proporcionan información complementaria entre sí, como se ha realizado en los estudios desarrollados por *Cohen et ál.* [22], *Garde et ál* [29] y *Gutiérrez-Tobal et ál* [23].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. L. Alonso-Álvarez, T. Canet, M. Cubell-Alarco, E. Estivill, E. Fernández, D. Gozal, M. J. Jurado-Luque, M. A. Lluch-Roselló, F. Martínez-Pérez, M. Merino-Andren, G. Pin-Arboledas, N. Roure, F. X. Sanmartí, O. Sans-Capdevila, and J. Segarra-Isern, “Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños,” *Arch Bronconeumol*, vol. 47, no. Supl 5, pp. 2–18, 2011.
- [2] G. M. Nixon, A. S. Kermack, G. M. Davis, J. J. Manoukian, A. Brown, R. T. Brouillette, J. J. Manoukian, K. A. Brown, and R. T. Brouillette, “Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry,” *Pediatrics*, vol. 113, no. 1, pp. e19–e25, 2004.
- [3] J. C. Lumeng and R. D. Chervin, “Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea,” *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 5, no. 2, pp. 242–252, 2008.
- [4] C. L. Marcus, L. J. Brooks, S. D. Ward, K. A. Draper, D. Gozal, A. C. Halbower, J. Jones, C. Lehmann, M. S. Schechter, S. Sheldon, R. N. Shiffman, and K. Spruyt, “Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome,” *Pediatrics*, vol. 130, no. 3, pp. e714–e755, 2012.
- [5] N. Netzar, A. H. Eliasson, C. Netzar, and D. A. Kristo, “Overnight Pulse Oximetry for Sleep- Disordered Breathing in Adults,” *CHEST J.*, vol. 120, no. 2, pp. 625–633, 2001.
- [6] R. B. Shouldice, L. M. O. Brien, C. O. Brien, P. De Chazal, D. Gozal, and C. Heneghan, “Detection of Obstructive Sleep Apnea in Pediatric Subjects using Surface Lead Electrocardiogram Features,” *Sleep*, vol. 27, no. 4, pp. 784–792, 2004.
- [7] Z. Deng, C. Poon, N. M. Arzeno, and E. S. Katz, “Heart Rate Variability in Pediatric Obstructive Sleep Apnea,” in *28th Annual International Conference of Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006, pp. 3565–3568.
- [8] Y. Pu, R. P. Patterson, and M. A. Cramerbornemann, “Nocturnal Cardio-Respiratory Indices – A Novel Screening Tool for Pediatric Obstructive Sleep Disordered Breathing,” in *27th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2005, pp. 2575–2578.
- [9] L. Zapanta, D. P. White, C. L. Marcus, and E. S. Katz, “Heart Rate Chaos in Obstructive Sleep Apnea in Children,” in *26th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2004, vol. 2, pp. 3889–3892.
- [10] Z. Lin, M. L. Chen, T. G. Keens, S. L. D. Ward, and M. C. K. Khoo, “Noninvasive Assessment of Cardiovascular Autonomic Control in Pediatric

- Obstructive Sleep Apnea Syndrome,” in *27th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2005, pp. 776–779.
- [11] J. Lázaro, E. Gil, J. M. Vergara, and P. Laguna, “Pulse Rate Variability Analysis for Discrimination of Sleep-Apnea-Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of Pulse Photoplethysmographic Signal in Children,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 18, no. 1, pp. 240–246, 2014.
- [12] E. Gil, R. Bailón, J. M. Vergara, and P. Laguna, “PTT Variability for Discrimination of Sleep Apnea Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of PPG Signal in Children,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 5, pp. 1079–1088, 2010.
- [13] E. Gil, M. Mendez, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, and P. Laguna, “Discrimination of Sleep-Apnea-Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of PPG Signal in Children by HRV Analysis,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 56, no. 4, pp. 1005–1014, 2009.
- [14] L. M. Sepúlveda-Cano, E. Gil, and P. Laguna, “Sleep Apnoea Detection in Children using PPG envelope-based Dynamic Features,” in *33th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2011, pp. 1483–1486.
- [15] E. Gil, V. Monasterio, P. Laguna, and M. Servet, “Pulse photoplethysmography amplitude decrease detector for sleep apnea evaluation in children,” in *27th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2005, pp. 2743–2746.
- [16] G. C. Gutiérrez-Tobal, D. Álvarez, M. L. Alonso, J. Terán, F. del Campo, and R. Hornero, “Exploring the Spectral Information of Airflow Recordings to Help in Pediatric Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Diagnosis,” in *36th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2014, pp. 2298–2301.
- [17] J. Vavrina, “Computer assisted pulse oximetry for detecting children with obstructive sleep apnea syndrome,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 33, no. 3, pp. 239–248, 1995.
- [18] V. G. Kirk, S. G. Bohn, W. W. Flemons, and J. E. Remmers, “Comparison of Home Oximetry Monitoring With Laboratory Polysomnography in Children,” *CHEST J.*, vol. 124, no. 5, pp. 1702–1708, 2003.
- [19] D. G. Mason, K. Iyer, P. I. Terrill, S. J. Wilson, and S. Suresh, “Pediatric Obstructive Sleep Apnea Assessment Using Pulse Oximetry and Dual RIP Bands,” in *32th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2010, pp. 6154–6157.
- [20] L. Chang, J. Wu, and L. Cao, “Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 77, no. 3, pp. 365–371, 2013.

- [21] C. Tsai, C. Kang, M. Su, H. Lin, E. Huang, C. Chen, J. Hung, C. Niu, D. Liao, and H. Yu, “Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 77, no. 8, pp. 1286–1290, 2013.
- [22] G. Cohen and P. De Chazal, “Automated Detection of Sleep Apnoea in Infants using ECG and Oximetry Signals,” in *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 2013, pp. 859–862.
- [23] G. C. Gutiérrez-Tobal, M. L. Alonso-Álvarez, D. Álvarez, J. Terán-Santos, and R. Hornero, “Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: Preliminary findings using automatic analysis of airflow and oximetry recordings obtained at patients’ home,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 18, pp. 401–407, 2015.
- [24] G. C. Gutiérrez-Tobal, L. Kheirandish-Gozal, D. Álvarez, A. Crespo, M. F. Philby, M. Mohammadi, F. Campo, D. Gozal, and R. Hornero, “Analysis and Classification of Oximetry Recordings to Predict Obstructive Sleep Apnea Severity in Children,” in *37th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015, pp. 4540–4543.
- [25] A. Garde, W. Karlen, P. Dehkordi, D. Wensley, J. M. Ansermino, and G. A. Dumont, “Oxygen Saturation in Children with and without Obstructive Sleep Apnea Using the Phone-Oximeter,” in *35th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2013, pp. 2531–2534.
- [26] D. Álvarez, G. C. Gutiérrez-Tobal, M. L. Alonso, J. Terán, F. Campo, and R. Hornero, “Statistical and Nonlinear Analysis of Oximetry from Respiratory Polygraphy to Assist in the Diagnosis of Sleep Apnea in Children,” in *36th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2014, pp. 1860–1863.
- [27] D. Álvarez, G. C. Gutiérrez-Tobal, M. L. Alonso-Álvarez, J. T. Santos, F. Del Campo, and R. H. Sánchez, “Análisis espectral y no lineal de la señal de oximetría domiciliaria en la ayuda al diagnóstico de la apnea infantil,” in *32º Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*, 2014.
- [28] D. Álvarez, L. Kheirandish-Gozal, G. C. Gutiérrez-Tobal, A. Crespo, M. F. Philby, M. Mohammadi, F. Campo, D. Gozal, and R. Hornero, “Automated Analysis of Nocturnal Oximetry as Screening Tool for Childhood Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome,” in *37th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015, pp. 2800–2803.
- [29] A. Garde, P. Dehkordi, W. Karlen, D. Wensley, J. M. Ansermino, and G. A. Dumont, “Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the phone oximeter™,” *PLoS One*, vol. 9, no. 11, 2014.
- [30] S. Haykin, “Neural networks expand SP’s horizons,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 13, no. 2, pp. 24–49, 1996.

- [31] J. D. Bronzino, “Biomedical Engineering Fundamentals in “The Electrical Engineering Handbook.”” 2006.
- [32] L. Sörnmo and P. Laguna, “El procesado de señales en medicina,” in *Procesado de señales biomédicas*, 2007, pp. 7–26.
- [33] M. Dash and H. Liu, “Feature Selection for Classification,” *Intell. data Anal.*, vol. 1, no. 3, pp. 131–156, 1997.
- [34] M. Hall, I. Witten, and E. Frank, *Data mining: Practical machine learning tools and techniques*. 2011.
- [35] C. M. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning*. 2006.
- [36] M. L. Alonso-Álvarez, J. Terán-Santos, J. A. Cordero-Guevara, A. Navazo-Egüia, E. I. Ordax-Carbajo, J. F. Masa-Jiménez, and R. Pelayo, “Fiabilidad de la poligrafía respiratoria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños,” *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44, no. 6, pp. 318–323, 2008.
- [37] A. J. Lipton and D. Gozal, “Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how?,” *Sleep Med. Rev.*, vol. 7, no. 1, pp. 61–80, 2003.
- [38] N. Traeger, B. Schultz, A. N. Pollock, T. Mason, C. L. Marcus, and R. Arens, “Polysomnographic values in children 2-9 years old: Additional data and review of the literature,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 40, no. 1, pp. 22–30, 2005.
- [39] H.-L. Tan, D. Gozal, H. M. Ramirez, H. P. R. Bandla, and L. Kheirandish-Gozal, “Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea,” *Sleep*, vol. 37, no. 2, pp. 255–260, 2014.
- [40] A. Kaditis, L. Kheirandish-Gozal, and D. Gozal, “Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: A proposal of two pediatric sleep centers,” *Sleep Med.*, vol. 13, no. 3, pp. 217–227, 2012.
- [41] R. B. Berry, R. Budhiraja, G. D.J, and E. Al., “Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine,” *J Clin Sleep Med*, vol. 8, no. 5, pp. 597–619, 2012.
- [42] P. Nieminen, T. Löppönen, U. Tolonen, P. Lanning, M. Knip, and H. Löppönen, “Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea,” *Pediatrics*, vol. 109, no. 4, p. e55, 2002.
- [43] R. B. Mitchell and J. Kelly, “Behavior, neurocognition and quality-of-life in children with sleep-disordered breathing,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 70, no. 3, pp. 395–406, 2006.
- [44] J. L. Goodwin, P. L. Enright, K. L. Kaemingk, G. M. Rosen, W. J. Morgan, R.

- F. Fregosi, and S. F. Quan, “Feasibility of using unattended polysomnography in children for research—report of the Tucson Children’s Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA).,” *Sleep*, vol. 24, no. 8, pp. 937–946, 2001.
- [45] M. Friedman, M. Wilson, H. Lin, and H. Chang, “Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome,” *Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 140, no. 6, pp. 800–808, 2009.
- [46] J. Lim and M. C. Mckean, “Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, 2009.
- [47] A. Tarasiuk, S. Greenberg-Dotan, T. Simon-Tuval, B. Freidman, A. D. Goldbart, A. Tal, and H. Reuveni, “Elevated Morbidity and Health Care Use in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Adenotonsillectomy Outcomes in Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 175, no. 1, pp. 55–61, 2007.
- [48] C. L. Marcus, G. Rosen, S. L. D. Ward, A. C. Halbower, L. Sterni, J. Lutz, P. J. Stading, D. Bolduc, and N. Gordon, “Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea,” *Pediatrics*, vol. 117, no. 3, pp. e442–e451, 2006.
- [49] D. Gozal, C. Iber, S. Parthasarathy, S. F. Quan, and J. A. Rowley, “Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea,” *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 157–171, 2008.
- [50] E. Fung, D. Cave, C. Frcep, M. Witmans, D. Absm, K. Gan, and H. El-Hakim, “Postoperative respiratory complications and recovery in obese children following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing: A case-control study,” *Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 142, no. 6, pp. 898–905, 2010.
- [51] L. Zhang, R. A. Mendoza-Sassi, J. A. César, and N. K. Chadha, “Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy,” *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 140, no. 4, pp. 1165–1186, 2009.
- [52] C. Guilleminault, P. Monteyrol, N. T. Huynh, P. Pirelli, S. Quo, and K. Li, “Adeno-tonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study,” *Sleep Breath.*, vol. 15, no. 2, pp. 173–177, 2011.
- [53] M. Bonnett, D. Carley, and M. Carskadon, “EEG arousal: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association,” *Sleep*, vol. 15, pp. 173–184, 1992.
- [54] R. Di Francesco, R. Monteiro, M. L. de Melo-Paulo, F. Buranello, and R. Imamura, “Craniofacial morphology and sleep apnea in children with obstructed upper airways: differences between genders,” *Sleep Med.*, vol. 13, no. 6, pp. 616–620, 2012.
- [55] M. Laborde, “Medida de la Saturación de Oxígeno por Medio Optico,” in

XIII Seminario de Ingeniería Biomédica Facultades de Medicina e Ingeniería Universidad de la República Oriental del Uruguay Montevideo, 2004.

- [56] F. M. Coetzee and Z. Elghazzawi, “Noise-Resistant Pulse Oximetry Using a Synthetic Reference Signal,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 8, pp. 1018–1026, 2000.
- [57] U. J. Magalang and J. Dmochowski, “Prediction of the Apnea-Hypopnea Index From Overnight Pulse Oximetry,” *CHEST J.*, vol. 124, no. 5, pp. 1694–1701, 2003.
- [58] D. Álvarez, R. Hornero, and J. V. Marcos, “Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, no. 8, pp. 1049–1057, 2012.
- [59] D. Álvarez, R. Hornero, J. V. Marcos, and F. del Campo, “Multivariate Analysis of Blood Oxygen Saturation Recordings in Obstructive Sleep Apnea Diagnosis Multivariate Analysis of Blood Oxygen Saturation Recordings in Obstructive Sleep Apnea Diagnosis,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 12, pp. 2816–2824, 2010.
- [60] D. Álvarez, R. Hornero, D. Abásolo, F. Campo, and C. Zamarrón, “Non-linear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection,” *Physiol. Meas.*, vol. 27, no. 4, p. 399, 2006.
- [61] D. Álvarez, “Extracción y selección de características de la señal de saturación de oxígeno en sangre para la ayuda al diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño,” Universidad de Valladolid, 2010.
- [62] J. D. Jobson, “Applied Multivariate Data Analysis, Vol. 1 Regression and Experimental Design, Vol. 2 Categorical and Multivariate Methods.” New York: Springer (1991-1992), 1999.
- [63] P. D. Welch, “The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms,” *IEEE Trans. audio Electroacoust.*, vol. 15, no. 2, pp. 70–73, 1967.
- [64] E. D. Ubeyl and I. Güler, “Comparison of eigenvector methods with classical and model-based methods in analysis of internal carotid arterial Doppler signals,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 33, no. 6, pp. 473–493, 2003.
- [65] J. Poza, R. Hornero, D. Abásolo, and A. Fernández, “Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer’s disease,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 29, no. 10, pp. 1073–1083, 2007.
- [66] T. Inouye, K. Shinosaki, H. Sakamoto, S. Toi, S. Ukai, A. Iyama, Y. Katsuda, and M. Hirano, “Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 79, no. 3, pp. 204–210, 1991.

- [67] M. T. Martin, A. Plastino, and O. A. Rosso, “Statistical complexity and disequilibrium,” *Phys. Lett. A*, vol. 311, no. 2, pp. 126–132, 2003.
- [68] M. Blanco-Velasco, F. Cruz-Roldan, J. I. Godino-Llorente, and K. E. Barner, “Nonlinear Trend Estimation of the Ventricular Repolarization Segment for T-Wave Alternans Detection,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 10, pp. 2402–2412, 2010.
- [69] A.-C. Conneu and S. Essid, “Assesment of new spectral features for EEG-based emotion recognition,” in *IEEE International Conference on Speech and Signal Processing in Acoustics*, 2014, pp. 4698–4702.
- [70] J. Fell, J. Röschke, K. Mann, and C. Schäffner, “Discrimination of sleep stages: A comparison between spectral and nonlinear EEG measures,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 98, no. 5, pp. 401–410, 1996.
- [71] J. S. Lim and A. V Oppenheim, *Advanced topics in signal processing*. Prentice-Hall, Inc., 1987.
- [72] D. Álvarez, “Proyecto Fin de Carrera: Análisis de la saturación de oxígeno en sangre y frecuencia cardiaca para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de la apnea obstructiva del sueño,” Universidad de Valladolid, 2005.
- [73] A. Ramalingam and S. S. Krishnan, “Gaussian Mixture Modeling of Short-Time Fourier Transform Features for Audio Fingerprinting,” *IEEE Trans. Inf. Forensics Secur.*, vol. 1, no. 4, pp. 457–463, 2006.
- [74] G. Tzanetakis and P. Cook, “Musical Genre Classification of Audio Signals,” *IEEE Trans. Speech Audio Process.*, vol. 10, no. 5, pp. 293–302, 2002.
- [75] K. Chua, V. Chandran, U. R. Acharya, and C. Min, “Application of higher order statistics/spectra in biomedical signals—A review,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 32, no. 7, pp. 679–689, 2010.
- [76] Y. C. Kim and E. J. Powers, “Digital bispectral analysis and its applications to nonlinear wave interactions,” *IEEE Trans. plasma Sci.*, vol. 7, no. 2, pp. 120–131, 1979.
- [77] G. Tognola, A. Paglialonga, and E. Chiaramello, “Bispectral Analysis of Transient Evoked Otoacoustic Emissions to Study Factors Influencing Cochlear Non-Linearities: Normative Data in Young Adults,” *Sensors J.*, vol. 13, no. 9, pp. 3249–3254, 2013.
- [78] Y. Wang, W. Wang, Y. Liu, D. Wang, B. Liu, Y. Shi, and P. Gao, “Feature Extracting of Weak Signal in Real-Time Sleeping EEG with Approximate Entropy and Bispectrum Analysis,” in *3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 2009, pp. 1–4.
- [79] T. Ning and J. D. Bronzino, “Autoregressive and bispectral analysis techniques: EEG applications,” *IEEE Eng. Med. Biol.*, vol. 9, no. 1, pp. 47–50, 1990.

- [80] S. Marchesi, G. Tognola, and A. Paglialonga, “A Bispectral Approach to Analyze Nonlinear Cochlear Active Mechanisms in Transient Evoked Otoacoustic Emissions,” *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, vol. 7, no. 4, pp. 401–413, 2013.
- [81] A. K. Ng, K. Y. Wong, C. H. Tan, and T. S. Koh, “Bispectral Analysis of Snore Signals for Obstructive Sleep Apnea Detection,” in *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cité Internationale*, 2007, pp. 6195–6198.
- [82] S. Zhou, J. Q. Gan, and F. Sepulveda, “Classifying mental tasks based on features of higher-order statistics from EEG signals in brain–computer interface,” *Inf. Sci. (Nj)*, vol. 178, no. 6, pp. 1629–1640, 2008.
- [83] M. E. Cohen and D. L. Hudson, “New chaotic methods for biomedical signal analysis,” in *IEEE EMBS International Conference on Information Technology Applications in Biomedicine*, 2000, pp. 123–128.
- [84] D. Abásolo, R. Hornero, P. Espino, D. Alvarez, and J. Poza, “Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer’s disease patients,” *Physiol. Meas.*, vol. 27, no. 3, pp. 241–253, 2006.
- [85] D. Abásolo, R. Hornero, C. Gómez, M. García, and M. López, “Analysis of EEG background activity in Alzheimer’s disease patients with Lempel-Ziv complexity and Central Tendency Measure,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 28, no. 4, pp. 315–322, 2006.
- [86] D. Abásolo, R. Hornero, and P. Espino, “Approximate entropy of EEG background activity in alzheimer’s disease patients,” *Intell. Autom. Soft Comput.*, vol. 15, no. 4, pp. 591–603, 2009.
- [87] C. Gómez, R. Hornero, D. Abásolo, A. Fernández, and M. López, “Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer’s disease patients,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 28, no. 9, pp. 851–859, 2006.
- [88] C. Gómez, R. Hornero, D. Abásolo, and A. Fernández, “Analysis of the MEG background activity in Alzheimer’s disease using non-linear methods and ANFIS,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 37, no. 3, pp. 586–594, 2009.
- [89] G. C. Gutierrez-Tobal, D. Álvarez, F. del Campo, and R. Hornero, “Utility of AdaBoost to Detect Sleep Apnea-Hypopnea,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, no. 3, pp. 636–646, 2016.
- [90] M. Costa, A. L. Goldberger, and C. Peng, “Multiscale entropy analysis of biological signals,” *Phys. Rev. E*, vol. 71, no. 2, pp. 1–18, 2005.
- [91] D. P. Doane, “Aesthetic frequency classifications,” *Am. Stat.*, vol. 30, no. 4, pp. 181–183, 1976.
- [92] M. E. Cohen, D. L. Hudson, and P. C. Deedwania, “Applying continuous

- chaotic modeling to cardiac signal analysis,” *IEEE Eng. Med. Biol.*, vol. 15, no. 5, pp. 97–102, 1996.
- [93] R. Hornero, A. Alonso, N. Jimeno, A. Jimeno, and M. Lopez, “Nonlinear Analysis of Time Series Generated by Schizophrenic Patients,” *IEEE Eng. Med. Biol.*, pp. 84–90, 1999.
- [94] D. Abásolo, R. Hornero, J. Escudero, and P. Espino, “A Study on the Possible Usefulness of Detrended Fluctuation Analysis of the Electroencephalogram Background Activity in Alzheimer’s Disease,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, no. 9, pp. 2171–2179, 2008.
- [95] C. Gómez, R. Hornero, D. Abásolo, A. Fernández, and J. Poza, “Study of the MEG Background Activity in Alzheimer’s Disease Patients with Scaling Analysis Methods,” in *29th Annual International Conference of the IEEE In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2009, pp. 3485–3488.
- [96] F. del Campo, R. Hornero, C. Zamarrón, D. E. Abasolo, and D. Álvarez, “Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 111–118, 2006.
- [97] C. E. Shannon, “A mathematical theory of communication,” *ACM SIGMOBILE Mob. Comput. Commun. Rev.*, vol. 5, no. 1, pp. 3–55, 2001.
- [98] J. S. Richman and J. R. Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, 2000.
- [99] D. Abásolo, R. Hornero, P. Espino, D. Alvarez, and J. Poza, “Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer’s disease patients,” *Physiol. Meas.*, vol. 27, no. 3, pp. 241–253, 2006.
- [100] S. M. Pincus, “Approximate entropy as a measure of system complexity,” in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991, vol. 88, no. 6, pp. 2297–2301.
- [101] S. M. Pincus, “Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 954, no. 1, pp. 245–267, 2001.
- [102] L. A. Zadeh, “Fuzzy sets,” *Inf. Control*, vol. 8, no. 3, pp. 338–353, 1965.
- [103] W. Chen, Z. Wang, H. Xie, and W. Yu, “Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy,” *IEEE Trans. neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 15, no. 2, pp. 266–272, 2007.
- [104] C. Liu and L. Zhao, “Using Fuzzy Measure Entropy to Improve the Stability of Traditional Entropy Measures,” in *Computing in Cardiology*, 2011, vol. 38, pp. 681–684.
- [105] A. Porta, G. Baselli, D. Liberati, N. Montano, C. Cogliati, T. Gnecchi-Ruscione, A. Malliani, and S. Cerutti, “Measuring regularity by means of a

- corrected conditional entropy in sympathetic outflow,” *Biol. Cybern.*, vol. 78, no. 1, pp. 71–78, 1998.
- [106] M. B. Kennel, R. Brown, and H. D. I. Abarbanel, “Determining embedding dimension for space-phase reconstruction using a geometrical construction,” *Physical Review A*, vol. 45, no. 6, pp. 3403–3411, 1992.
- [107] C. Bandt and B. Pompe, “Permutation entropy: a natural complexity measure for time series,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 88, no. 17, 2002.
- [108] X. Li, G. Ouyang, and D. A. Richards, “Predictability analysis of absence seizures with permutation entropy,” *Epilepsy Res.*, vol. 77, no. 1, pp. 70–74, 2007.
- [109] G. C. Gutiérrez-Tobal, D. Álvarez, J. Gomez-Pilar, F. del Campo, and R. Hornero, “Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women,” *Entropy*, vol. 17, no. 1, pp. 123–141, 2015.
- [110] F. C. Morabito, D. Labate, F. La Foresta, A. Bramanti, G. Morabito, and I. Palamara, “Multivariate multi-scale permutation entropy for complexity analysis of Alzheimer’s disease EEG,” *Entropy*, vol. 14, no. 7, pp. 1186–1202, 2012.
- [111] R. Vignesh, V. Jothiprakash, and B. Sivakumar, “Streamflow variability and classification using false nearest neighbor method,” *J. Hydrol.*, vol. 531, pp. 706–715, 2015.
- [112] N. Chatlani and J. J. Soraghan, “Local Binary Patterns for 1-D signal processing,” in *18th European Signal Processing Conference (EUSIPCO-2010)*, 2010, pp. 95–99.
- [113] Y. Kaya, M. Uyar, R. Tekin, and S. Yıldırım, “1D-local binary pattern based feature extraction for classification of epileptic EEG signals,” *Appl. Math. Comput.*, vol. 243, pp. 209–219, 2014.
- [114] T. Ojala, M. Pietikainen, and T. Maenpaa, “Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns,” *IEEE transactions Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 24, no. 7, pp. 971–987, 2002.
- [115] A. Lempel and J. Ziv, “On the Complexity of Finite Sequences,” *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 22, no. 1, pp. 75–81, 1976.
- [116] M. Aboy, R. Hornero, D. Abásolo, and D. Álvarez, “Interpretation of the Lempel-Ziv Complexity Measure in the Context of Biomedical Signal Analysis Interpretation of the Lempel-Ziv Complexity Measure in the Context of Biomedical Signal Analysis,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 11, pp. 2282–2288, 2006.
- [117] R. Nagarajan, “Quantifying Physiological Data With Lempel–Ziv Complexity—Certain Issues,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, no. 11, pp.

- 2001–2003, 2002.
- [118] G. C. Gutiérrez-Tobal, D. Álvarez, J. V. Marcos, F. del Campo, and R. Hornero, “Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 51, no. 12, pp. 1367–1380, 2013.
- [119] A. Kalauzi, T. Bojić, and L. Rakić, “Extracting complexity waveforms from one-dimensional signals,” *Nonlinear Biomed. Phys.*, vol. 3, no. 1, 2009.
- [120] F. Ringeval, F. Eyben, E. Kroupi, A. Yuce, J. Thiran, T. Ebrahimi, and D. Lalanne, “Prediction of Asynchronous Dimensional Emotion Ratings from Audiovisual and Physiological Data,” *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 66, pp. 22–30, 2015.
- [121] J. M. Hausdorff, A. Lertratanakul, M. E. Cudkowicz, A. L. Peterson, D. Kaliton, and A. L. Goldberger, “Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 88, no. 6, pp. 2045–2053, 2000.
- [122] D. S. Morillo, J. L. Rojas, L. F. Crespo, A. León, and N. Gross, “Poincaré analysis of an overnight arterial oxygen saturation signal applied to the diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome,” *Physiol. Meas.*, vol. 30, no. 4, pp. 405–420, 2009.
- [123] J. Piskorski and P. Guzik, “Filtering Poincaré plots,” *Comput. Methods Sci. Technol.*, vol. 11, no. 1, pp. 39–48, 2005.
- [124] J.-P. Eckmann, S. O. Kamphorst, and D. Ruelle, “Recurrence Plots of Dynamical Systems,” *Europhys. Lett.*, vol. 4, no. 9, pp. 973–977, 2007.
- [125] J. Zbilut and C. L. Webber, “Recurrence quantification analysis,” *Wiley Encycl. Biomed. Eng.*, no. 2, pp. 1–9, 2006.
- [126] C. L. Webber and J. P. Zbilut, “Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems,” in *Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences*, 2005, pp. 26–94.
- [127] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, “Recurrence plots for the analysis of complex systems,” *Phys. Rep.*, vol. 438, no. 5–6, pp. 237–329, 2007.
- [128] N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and J. Kurths, “Recurrence Plot Based Measures of Complexity and its Application to Heart Rate Variability Data,” *Phys. Rev. E*, vol. 66, no. 2, pp. 1–16, 2002.
- [129] M. Javorka, Z. Turianikova, I. Tonhajzerova, K. Javorka, and M. Baumert, “The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics,” *Physiol. Meas.*, vol. 30, no. 1, pp. 29–41, 2009.
- [130] C. Kamath, “ECG beat classification using features extracted from Teager

- energy functions in time and frequency domains,” *IET Signal Process.*, vol. 5, no. 6, pp. 575–581, 2011.
- [131] M. D’Alessandro, R. Esteller, G. Vachtsevanos, A. Hinson, J. Echauz, and B. Litt, “Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial EEG electrode contacts: a report of four patients,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, no. 5, pp. 603–615, 2003.
- [132] I. Guyon, “An Introduction to Variable and Feature Selection,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 3, pp. 1157–1182, 2003.
- [133] C. M. Bishop, *Neural Networks for Pattern Recognition*. 1995.
- [134] G. P. Zhang, “Neural Networks for Classification: A Survey,” *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern. Part C Appl. Rev.*, vol. 30, no. 4, pp. 451–462, 2000.
- [135] R. Kohavi and H. John, “Wrappers for feature subset selection,” *Artif. Intell.*, vol. 97, no. 1, pp. 273–324, 2011.
- [136] J. M. Sutter and J. H. Kalivas, “Comparison of forward selection, backward elimination and generalized simulated annealing for variable selection,” *MicroMechanical J.*, vol. 47, no. 1, pp. 60–66, 1993.
- [137] K. Z. Mao, “Fast Orthogonal Forward Selection Algorithm for Feature Subset Selection,” *IEEE Trans. neural networks*, vol. 13, no. 5, pp. 1218–1224, 2002.
- [138] K. Z. Mao, “Orthogonal forward selection and backward elimination algorithms for feature subset selection,” *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern. Part B Cybern.*, vol. 34, no. 1, pp. 629–634, 2004.
- [139] G. H. John, R. Kohavi, and P. Karl, “Irrelevant Features and the Subset Selection Problem,” in *Proceedings of the eleventh international conference In Machine learning*, 1994, pp. 121–129.
- [140] R. Caruana, “Greedy Attribute Selection,” in *Proceedings of the Eighth International Conference In Machine Learning*, 1994, pp. 28–36.
- [141] D. Hosmer and S. Lemeshow, *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons, 2004.
- [142] T. Luque Martínez, “Técnicas de análisis de datos en investigación de mercados,” in *Madrid: Pirámide*, 2000, pp. 431–468.
- [143] G. C. Gutiérrez-Tobal, “Pattern Recognition Applied To Airflow Recordings To Help In Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Diagnosis,” Universidad de Valladolid, 2015.
- [144] L. Yu and H. Liu, “Efficient Feature Selection via Analysis of Relevance and Redundancy,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 5, pp. 1205–1224, 2004.
- [145] J. V. Marcos, R. Hornero, D. Álvarez, F. Del Campo, and M. Aboy,

- “Automated detection of obstructive sleep apnoea syndrome from oxygen saturation recordings using linear discriminant analysis,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 48, no. 9, pp. 895–902, 2010.
- [146] J. Jobson, *Applied multivariate data analysis: volume II: Categorical and Multivariate Methods*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [147] D. E. Rumelhart, D. Hinton, and R. Williams, *Learning internal representations by error propagation*. 1985.
- [148] J. E. Moody, *An Analysis of Generalization and Regularization in Nonlinear Learning Systems*, no. 1. 1992.
- [149] J. V. Marcos, R. Hornero, D. Álvarez, F. del Campo, C. Zamarrón, and M. López, “Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 92, no. 1, pp. 79–89, 2008.
- [150] J. V. Marcos, “Analysis of Nocturnal Oximetry Recordings using Pattern Recognition Techniques to Assist in the Diagnosis of the Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome,” Universidad de Valladolid, 2011.
- [151] E. De Ramón and O. Fernández, “Estadística para los clínicos VII.ANOVA I,” vol. 15, 2003, pp. 2–15.
- [152] H. Zweig, “Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine,” *Clin. Chem.*, vol. 39, no. 4, pp. 561–577, 1993.
- [153] J. Burgueño, L. García-Bastos, and M. González-Buitrago, “Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas,” *Med Clin*, vol. 104, no. 17, pp. 661–670, 1995.
- [154] C. Mayer, M. Bachler, M. Hortenhuber, C. Stocker, A. Holzinger, and S. Wassertheurer, “Selection of entropy-measure parameters for knowledge discovery in heart rate variability data,” *BMC Bioinformatics*, vol. 15, no. 6, 2014.
- [155] J. V. Marcos, R. Hornero, D. Álvarez, F. del Campo, and C. Zamarrón, “Assessment of four statistical pattern recognition techniques to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis from nocturnal oximetry,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 31, no. 8, pp. 971–978, 2009.
- [156] D. Álvarez, R. Hornero, D. Abásolo, F. Campo, and C. Zamarrón, “Nonlinear measure of synchrony between blood oxygen saturation and heart rate from nocturnal pulse oximetry in obstructive sleep apnoea syndrome,” *Physiol. Meas.*, vol. 30, no. 9, pp. 967–982, 2009.
- [157] D. Álvarez, R. Hornero, M. García, F. del Campo, M. López, and C. Zamarrón, “Applying Cross Approximate Entropy to Blood Oxygen Saturation and Heart Rate from Nocturnal Oximetry in Screening for

Obstructive Sleep Apnea,” in *Encyclopedia of healthcare Information Systems*, Hershey New York, 2008, pp. 74–83.