

# Análisis espectral de la señal de flujo aéreo como ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en niños

V. Barroso García<sup>1</sup>, G. C. Gutiérrez Tobal<sup>1</sup>, L. Kheirandish Gozal<sup>2</sup>, D. Álvarez González<sup>1,3</sup>, F. Vaquerizo Villar<sup>1</sup>, A. Crespo Sedano<sup>3</sup>, F. del Campo Matías<sup>1,3</sup>, D. Gozal<sup>2</sup>, R. Hornero Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, veronica.barroso@gib.tel.uva.es

<sup>2</sup> Section of Sleep Medicine, Dept. of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, USA, dgozal@uchicago.edu

<sup>3</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

## Resumen

*Este estudio evalúa la capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo monocanal para ayudar a identificar el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) pediátrico. Se han analizado 501 registros procedentes de niños (6.21±3.41 años). Se ha propuesto una metodología en tres etapas: (i) análisis espectral, (ii) selección de características relevantes y no redundantes empleando el algoritmo Fast Correlation-Based Filter (FCBF) y (iii) clasificación binaria mediante regresión logística (RL). Se obtuvieron tres bandas espectrales de interés:  $BW_1$  (0.2685-0.3128 Hz),  $BW_2$  (0.4059-0.4883 Hz) y  $BW_3$  (0.6637-0.8529 Hz), con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre sujetos con SAHS y sin SAHS. El modelo RL alcanzó una alta precisión diagnóstica (87.3%) respecto a otros estudios del estado del arte. Estos resultados señalan que el análisis espectral de la señal de flujo aéreo es de utilidad para ayudar a identificar la presencia de SAHS en sujetos pediátricos.*

## 1. Introducción

El Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) en niños es un trastorno respiratorio crónico caracterizado por eventos de obstrucción completa (apneas) o parcial (hipopneas) de las vías aéreas superiores del paciente durante el sueño [1]. Esta enfermedad tiene alta prevalencia en niños, estimándose entre un 1% y un 4% [2]. El SAHS tiene graves repercusiones en la salud de los pacientes pediátricos, como hipertensión pulmonar, presión arterial elevada, deficiencias cognitivas, falta de crecimiento somático, enuresis y, en general, disminución de la calidad de vida [1-2].

El método de referencia para diagnosticar el SAHS es la polisomnografía (PSG) nocturna [3]. Esta prueba consiste en la monitorización del paciente en una unidad del sueño especializada para registrar numerosas señales biomédicas durante el sueño, como el electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), fotopletismografía (PPG), saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) o flujo aéreo. Los registros obtenidos en la PSG se emplean para calcular el índice de apnea-hipopnea (IAH), que es el número de eventos de apnea e hipopnea por hora de sueño [4]. Dicho índice permite determinar la presencia y la severidad del SAHS. No obstante, la PSG

presenta limitaciones, ya que es una prueba compleja, costosa, con elevada lista de espera y especialmente incómoda para los niños [5]. Estos inconvenientes han llevado a la búsqueda de métodos alternativos más simples que puedan utilizarse para realizar el diagnóstico de SAHS infantil.

El análisis de un conjunto reducido de las señales obtenidas de la PSG es una de las alternativas más comunes. El ECG, la PPG, la SpO<sub>2</sub> o el flujo aéreo, han sido frecuentemente analizados mediante técnicas de procesado automático en el contexto del SAHS pediátrico [6-11]. En este estudio se propone el análisis de la señal de flujo aéreo monocanal adquirida mediante termistor como método alternativo a la PSG. El flujo aéreo está involucrado en las definiciones de apnea e hipopnea [12], por lo que la simplificación de la PSG conduce de forma natural a su análisis. Además, la información espectral del flujo aéreo ya ha mostrado su utilidad en otros estudios [11]. Por tanto, se parte de la hipótesis de que es posible simplificar el diagnóstico del SAHS infantil mediante el análisis automático de la señal de flujo aéreo. El objetivo del estudio es evaluar la capacidad diagnóstica de esta señal para identificar la presencia de SAHS en niños. Para ello, se propone emplear técnicas de análisis espectral. La recurrencia de los eventos apneicos justifica la caracterización del flujo aéreo en el dominio de la frecuencia. Para complementar la información que aportan las características espectrales, se incorpora al estudio el índice de desaturación de oxígeno del 3% (ODI3), un parámetro ampliamente utilizado en la práctica clínica. Además, se implementa una etapa de selección automática de características para evitar el uso de información redundante. Finalmente, se evalúa el rendimiento diagnóstico de un modelo de regresión logística construido con las características seleccionadas.

## 2. Sujetos y señales

En este estudio han participado 501 sujetos pediátricos sospechosos de padecer SAHS, diagnosticados siguiendo las reglas de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [12]. La Tabla 1 muestra sus datos demográficos y clínicos. La población bajo estudio se ha distribuido aleatoriamente en dos grupos: entrenamiento (50%) y test

(50%), para entrenar y validar la metodología propuesta, respectivamente. Los especialistas médicos establecieron un umbral de 5 e/h para determinar si un sujeto padecía SAHS (SAHS positivo) o no (SAHS negativo). Los sujetos realizaron la PSG en la Unidad Pediátrica del Sueño del *Comer Children's Hospital* de la Universidad de Chicago (EE.UU.). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético y todos los tutores legales de los niños dieron su consentimiento informado. La señal de flujo aéreo utilizada en el estudio es la registrada por el termistor durante la realización de la PSG. La frecuencia de muestreo a la que se obtuvo la señal de flujo aéreo fue de 200 Hz y 500 Hz. Se efectuó un remuestreo para igualarlas a 100 Hz., que es la frecuencia recomendada por la AASM [12].

### 3. Metodología

#### 3.1. Análisis espectral

##### 3.1.1. Determinación de las bandas espectrales de interés

La recurrencia de apneas e hipopneas causa alteraciones en el espectro de la señal de flujo aéreo [11]. Por este motivo, se procedió a estimar la densidad espectral de potencia (*power spectral density*, PSD) de cada registro utilizando el método de Welch (ventana de Hamming de  $2^{15}$  muestras, solapamiento del 50% y longitud de la transformada discreta de Fourier de  $2^{16}$  puntos) [13]. Las PSDs de los sujetos SAHS negativo y SAHS positivo del grupo de entrenamiento se evaluaron con el test de Mann-Whitney para obtener bandas espectrales de interés.

Como puede observarse en la Figura 1, se obtuvieron tres bandas espectrales con  $p$ -valores estadísticamente significativos ( $p < 0.01$ ):

- **BW<sub>1</sub>**: 0.2685 – 0.3128 Hz
- **BW<sub>2</sub>**: 0.4059 – 0.4883 Hz
- **BW<sub>3</sub>**: 0.6637 – 0.8529 Hz.

La Figura 2 muestra las PSDs normalizadas promedio de los registros SAHS positivo y SAHS negativo del grupo de entrenamiento, así como las regiones espectrales de interés.

##### 3.1.2. Extracción de características

Se desarrolló una fase de extracción de parámetros espectrales para caracterizar la señal de flujo aéreo en BW<sub>1</sub>-BW<sub>3</sub>. Para cada una de ellas se extrajeron los momentos estadísticos del primer al cuarto orden ( $Mf_1 - Mf_4$ ), (media, desviación típica, skewness y curtosis) para evaluar la tendencia central, dispersión, asimetría y concentración de la información espectral, respectivamente. De este modo, se obtuvo un total de doce características espectrales. Además, se incorporó el ODI3 al conjunto de características de partida para complementar la información espectral.

	Todos	Entrenamiento	Test
<b>Sujetos (n)</b>	501	250	251
<b>Edad (años)</b>	6.21 ± 3.41	6.02 ± 3.19	6.40 ± 3.62
<b>Varones (n)</b>	314 (62.67%)	160 (64%)	154 (61.35%)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	19.63 ± 7.37	19.35 ± 7.02	19.92 ± 7.70
<b>IAH (e/h)</b>	8.26 ± 17.20	7.30 ± 16.80	9.22 ± 17.56

\* IMC: índice de masa corporal

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los sujetos.

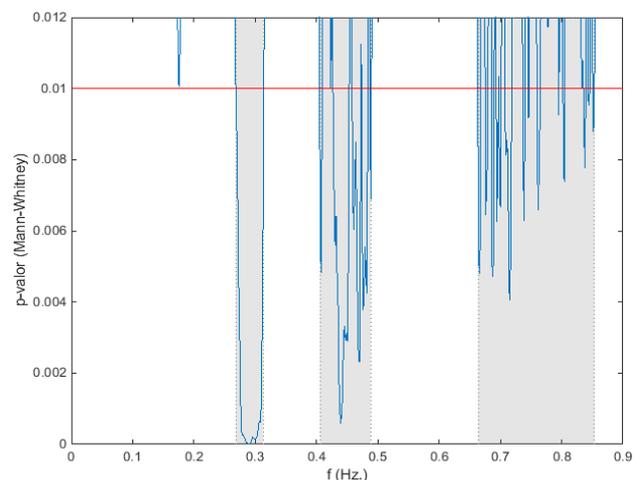


Figura 1.  $p$ -valores obtenidos mediante el test estadístico de Mann-Whitney para cada frecuencia.

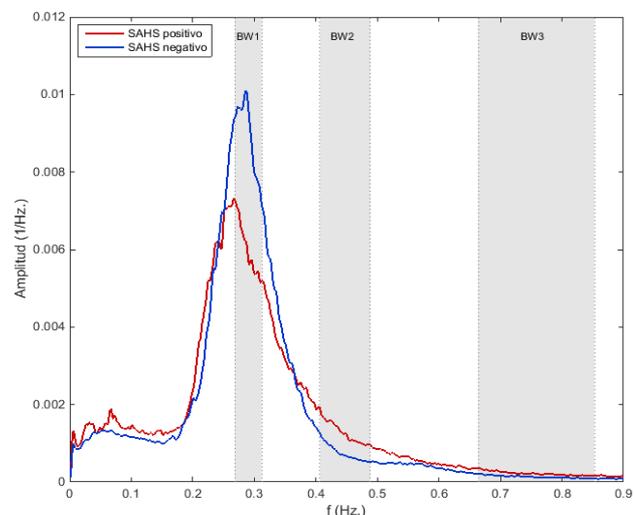


Figura 2. PSDs normalizadas promedio de los grupos SAHS negativo y SAHS positivo.

#### 3.2. Selección de características

Para obtener un subconjunto óptimo entre las características extraídas, incluyendo el ODI3, se aplicó la metodología *Fast Correlation-Based Filter* (FCBF) [14]. FCBF selecciona características relevantes y no redundantes, basándose para ello en la *symmetrical uncertainty* (SU):

$$SU(X_i, Y) = 2 \frac{IG(X_i | Y)}{H(X_i) + H(Y)}, \quad (1)$$

siendo  $IG$  la *information gain*,  $H$  la entropía de Shannon,  $X_i$  las características del estudio e  $Y$ , en este caso, el IAH.

El primer paso del algoritmo fue evaluar la relevancia de las características y ordenarlas en orden descendente de acuerdo a sus valores de  $SU(X_i, Y)$ . En el segundo paso, el algoritmo evaluó la redundancia, calculando para ello la  $SC$  entre cada par de características  $X_i$  y  $X_j$  ( $SU(X_i, X_j)$ ), comenzando por las más relevantes. Cuando  $SU(X_i, X_j) \geq SU(X_i, Y)$ , la característica  $X_j$  se descarta por redundante, ya que comparte más información con la característica  $X_i$ , de más relevancia, que con la referencia  $Y$ .

### 3.3. Reconocimiento de patrones

Se realizó clasificación binaria para asignar automáticamente a cada sujeto la clase SAHS negativo o SAHS positivo. Para ello, se utilizó el método de regresión logística (RL) [15]. Este método calcula la probabilidad *a posteriori* de pertenecer al grupo SAHS negativo o al SAHS positivo en función de las variables predictoras, en nuestro caso, en función de las características obtenidas como salida del FCBF. La función logística sigue la expresión:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}, \quad (2)$$

siendo  $\pi(x)$  la probabilidad *a posteriori*,  $\beta_0$  el interceptor,  $\beta_i$  ( $i=1, \dots, k$ ) los coeficientes asociados a cada una de las variables predictoras y  $k$  el número de variables predictoras.  $\beta_0$  y  $\beta_i$  se optimizaron utilizando el algoritmo de máxima verosimilitud.

### 3.4. Análisis estadístico

Los parámetros extraídos de los registros de flujo aéreo no pasaron el test de normalidad de Lilliefors. Por este motivo, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo. El rendimiento diagnóstico de las características y del modelo RL se evaluó en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), precisión (P), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR+) y razón de verosimilitud negativa (LR-).

## 4. Resultados

### 4.1. Grupo de entrenamiento

La Tabla 2 muestra los valores de mediana y rango intercuartil (RIC) de las características espectrales obtenidas en cada una de las tres bandas de interés para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo, así como sus correspondientes *p*-valores. Las características con *p*-valores significativos ( $p < 0.01$ ) corresponden a las bandas  $BW_1$  y  $BW_2$ . Las características seleccionadas automáticamente mediante el algoritmo FCBF fueron  $Mf_1$ - $BW_3$ ,  $Mf_4$ - $BW_3$  y ODI3, formando el subconjunto óptimo de entrada al clasificador RL.

### 4.2. Grupo de test

Se evaluó el rendimiento diagnóstico del modelo RL construido a partir del subconjunto de características óptimo, alcanzando una precisión del 87.3%, 75.3% S, 94.8% E, 90.1% VPP, 85.9% VPN, 14.5 LR+ y 0.3 LR-.

Caract.	SAHS negativo	SAHS positivo	<i>p</i> -valor	
	Mediana [RIC]	Mediana [RIC]		
$BW_1$	$Mf_1 (10^{-3})$	9.01 [4.58, 13,18]	5.41 [1.79, 8.78]	< 0.01
	$Mf_2 (10^{-3})$	3.13 [1.38, 4.93]	1.96 [0.46, 4.39]	< 0.01
	$Mf_3 (10^{-1})$	4.22 [0.31, 8.68]	6.00 [0.87, 9.89]	0.0539
	$Mf_4 (10^0)$	2.27 [1.86, 2.89]	2.29 [1.93, 3.17]	0.2267
$BW_2$	$Mf_1 (10^{-4})$	4.69 [3.08, 8.94]	6.81 [4.20, 12.09]	< 0.01
	$Mf_2 (10^{-4})$	1.47 [0.83, 3.10]	1.83 [0.93, 4.60]	0.0418
	$Mf_3 (10^{-1})$	6.87 [3.15, 10.34]	6.66 [3.49, 10.04]	0.6318
	$Mf_4 (10^0)$	2.64 [2.25, 3.37]	2.71 [2.27, 3.53]	0.6979
$BW_3$	$Mf_1 (10^{-5})$	8.26 [3.68, 17.57]	12.53 [5.94, 30.88]	0.0147
	$Mf_2 (10^{-5})$	3.84 [1.41, 9.53]	4.68 [2.90, 11.17]	0.0783
	$Mf_3 (10^{-1})$	8.75 [4.63, 13.32]	8.40 [3.81, 11.66]	0.3222
	$Mf_4 (10^0)$	3.15 [2.35, 4.42]	2.97 [2.45, 3.92]	0.7438
ODI3 ( $10^0$ )	1.10 [0.42, 2.44]	8.39 [3.50, 14.28]	< 0.01	

Tabla 2. Valor de cada característica en los grupos SAHS negativo y SAHS positivo y *p*-valores.

## 5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha evaluado la capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo para detectar la presencia de SAHS en niños. Para ello, se utilizaron técnicas estadísticas para definir tres bandas espectrales de interés:  $BW_1$  (0.2685-0.3128 Hz),  $BW_2$  (0.4059-0.4883 Hz) y  $BW_3$  (0.6637-0.8529 Hz). Posteriormente se caracterizaron dichas bandas mediante parámetros espectrales ( $Mf_1$ - $Mf_4$ ). Se observó que aquellos con diferencias estadísticamente significativas correspondían a las bandas  $BW_1$  ( $Mf_1$ - $BW_1$  y  $Mf_2$ - $BW_1$ ) y  $BW_2$  ( $Mf_1$ - $BW_2$ ). Sin embargo, el método FCBF seleccionó automáticamente dos características de la banda  $BW_3$  ( $Mf_1$ - $BW_3$  y  $Mf_4$ - $BW_3$ ) y el ODI3, poniendo de manifiesto la utilidad de dichos parámetros y la redundancia del resto. Así, la selección de parámetros sin utilidad individual está justificada en la literatura a través de la utilidad mostrada en conjunto con otras características [16]. De esta forma, un modelo RL entrenado con las características seleccionadas alcanzó una alta precisión (87.3%).

Diversos estudios han evaluado el uso de un conjunto reducido de señales biomédicas para detectar el SAHS en niños. Shouldice *et al.* [6] analizaron 50 ECGs y aplicaron técnicas de extracción de características temporales y espectrales junto con un clasificador de análisis discriminante cuadrático (*quadratic discriminant analysis*, QDA), obteniendo una precisión del 84.0% (85.7% S y 81.8% E). Deng *et al.* [7] evaluaron la señal de ECG de 52 sujetos y extrajeron características espectrales y no lineales, alcanzando 81.3% S y 72.2% E. Gil *et al.* [8] y Lázaro *et al.* [9] analizaron 21 PPGs y aplicaron metodología *wrapper* para la selección de características, y un modelo de análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) como clasificador, obteniendo una precisión del 80% (87.5% S y 71.4% E) y 86.7% (100.0% S y 71.4% E), respectivamente. Álvarez *et al.* [10] evaluaron la señal de SpO<sub>2</sub> de 176 niños, extrajeron características temporales, espectrales, no lineales e índices de oximetría

convencionales y compararon clasificadores LDA, RL y QDA, alcanzando una precisión máxima del 88.6% (71.4% S y 100% E). Gutiérrez-Tobal *et al.* [11], analizaron características espectrales del flujo aéreo y el ODI3 de la SpO<sub>2</sub>, procedentes de 50 sujetos, para formar un modelo RL que alcanzó una precisión del 86.3% (85.9% S y 87.4% E). De este modo, sólo el trabajo de Álvarez *et al.* [10] alcanza una precisión diagnóstica superior a la de este estudio. No obstante, el número de sujetos empleados es sensiblemente inferior (176 vs. 501) y el modelo utiliza más características (5 vs. 3).

El análisis espectral del flujo aéreo también ha sido utilizado para ayudar en el diagnóstico del SAHS en adultos. Gutiérrez-Tobal *et al.* comprobaron su utilidad al incluir características espectrales en modelos de clasificación binaria (precisión del 82.4%) [17] y regresión (coeficiente de correlación intra clase de 0.85) [18]. Sin embargo, en dichos estudios se utilizó un umbral de presencia del SAHS de IAH = 10 e/h, común en adultos pero menos restrictivo que el de niños, por lo que una comparación exhaustiva con los resultados del presente trabajo no es posible.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Aunque el número de sujetos es el más elevado de los encontrados en el estado del arte, una base de datos aún más grande reforzaría el carácter general de nuestros resultados. Por otro lado, se ha analizado la señal de flujo aéreo únicamente en el dominio de la frecuencia, por lo que podría ser interesante llevar a cabo análisis complementarios en el dominio del tiempo. Además, en este estudio no se ha contemplado la severidad del SAHS de los pacientes pediátricos mediante la clasificación multiclasa o regresión del IAH, siendo ésta una línea de investigación futura.

En resumen, se han determinado bandas de interés en el espectro del flujo aéreo con diferencias significativas entre sujetos pediátricos SAHS negativo y SAHS positivo. Además, se ha obtenido un subconjunto óptimo de características que maximiza el potencial diagnóstico de la señal de flujo aéreo y su complementariedad con el ODI3. También se ha construido un modelo RL que alcanza un rendimiento diagnóstico elevado respecto a otros estudios del estado del arte. Por ello, estos resultados sugieren que el análisis espectral de la señal de flujo aéreo obtenida mediante termistor es de utilidad para ayudar a detectar el SAHS en niños.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por los proyectos TEC2014-53196-R, RTC-2015-3446-1 y PEJ-2014-P-00349 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, el proyecto VA037U16 y VA059U13 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el proyecto 265/2012 de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

## Referencias

- [1] Tauman R, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. *Expert Rev Respir Med*, vol 5, no 3, 2011, pp 425-440.
- [2] Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A *et al.* Obstructive sleep disordered breathing in 2–18 year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*, vol 47, no 1, 2016, pp 69-94.
- [3] Jon C. Polysomnography in Children. En: Pereira KD, Mitchell RB (Eds). *Pediatric Otolaryngology for the Clinician*. Humana Press, 2009, pp 35-47.
- [4] Spruyt K. Pediatric Sleep-Disordered Breathing: Criteria and Spectrum of Disease. En: Kheirandish-Gozal L, Gozal D (Eds). *Sleep Disordered Breathing in Children: A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment*. Humana Press, 2012, pp 245-260.
- [5] Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA *et al.* Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax*, vol 50, no 9, 1995, pp 972-975.
- [6] Shouldice RB, O'Brien LM, O'Brien C *et al.* Detection of Obstructive Sleep Apnea in Pediatric Subjects using Surface Lead Electrocardiogram Features. *Sleep*, vol 27, no 4, 2004, pp 784-792.
- [7] Deng ZD, Poon CS, Arzeno NM *et al.* Heart rate variability in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc 28<sup>th</sup> Annu Int Conf IEEE - EMBS*, New York, 2006, pp. 3565-3568.
- [8] Gil E, Mendez M, Vergara JM *et al.* 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, 2009, pp 1005-14.
- [9] Lázaro J, Gil E, Vergara JM *et al.* Pulse rate variability analysis for discrimination of sleep-apnea-related decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmographic signal in children. *IEEE J Biomed Health Inform*, vol 18, no 1, 2014, 240-246.
- [10] Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC *et al.* Automated Analysis of Nocturnal Oximetry as Screening Tool for Childhood Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Proc 37<sup>th</sup> Annu Int Conf IEEE - EMBS*, Milán, 2015, pp 2800-2803.
- [11] Gutiérrez-Tobal GC, Alonso-Álvarez ML, Álvarez D *et al.* 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, 2015, pp 401-407.
- [12] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*, vol 8, no 5, 2012, pp 597-619.
- [13] Welch PD. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Trans Audio and Electroacoustics*, vol 15, no 2, 1967, pp 70-73.
- [14] Yu L, Liu H. Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res*, vol 5, 2004, pp 1205-1224.
- [15] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, 2000.
- [16] Guyon I, Elisseeff A. An Introduction to Variable and Feature Selection. *J Mach Learn Res*, vol 3, 2003, pp 1157-82.
- [17] Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D *et al.* Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol. Meas*, vol 33, no 7, 2012, pp 1261-1275.
- [18] Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV *et al.* Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput*, vol 51, no 12, 2013, pp 1367-80.