

Análisis espectral y no lineal de la señal de oximetría domiciliar en la ayuda al diagnóstico de la apnea infantil

D. Álvarez González¹, G.C. Gutiérrez-Tobal¹, M.L. Alonso Álvarez², J. Terán Santos², F. Del Campo Matías³, R. Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, daniel.alvarez@gib.tel.uva.es

² Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España, mlalonso@hubu.es

³ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, fsas@tel.uva.es

Resumen

El Síndrome de la Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) es un desorden respiratorio relacionado con el sueño que supone importantes consecuencias para la salud y el desarrollo de los niños. Para mejorar la detección temprana de esta enfermedad, se propone una metodología basada en el análisis automático de la señal de saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) procedente de la poligrafía respiratoria (PR) domiciliar. Para ello se ha analizado una base de datos compuesta por registros de oximetría de 50 niños. Se han desarrollado 2 etapas de procesado de señal: (i) extracción de características, en la que se han calculado medidas espectrales y no lineales combinadas con índices de oximetría convencionales, y (ii) clasificación de características, en la que se ha evaluado el rendimiento diagnóstico del análisis discriminante lineal (LDA), cuadrático (QDA) y regresión logística (LR). Se ha empleado validación cruzada dejando uno fuera (LOO-CV) para valorar la capacidad diagnóstica de la metodología. El clasificador basado en LDA alcanzó una sensibilidad del 80.8%, especificidad del 79.2%, precisión del 80.0% y área bajo la curva ROC (AROC) de 0.936, mejorando la precisión alcanzada por los índices convencionales individuales típicamente empleados en la práctica clínica. Nuestros resultados sugieren que el análisis automático de la señal de SpO₂ procedente de la PR en el propio domicilio del niño proporciona información relevante y complementaria en el contexto de la ayuda en el diagnóstico del SAHS infantil.

1. Introducción

El Síndrome de la Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) está caracterizado por la aparición recurrente de episodios de colapso completo (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior durante el sueño [1]. Si no es tratado, el SAHS puede originar múltiples consecuencias negativas para la salud y el desarrollo de los niños, como déficit neurocognitivo, retraso del crecimiento o disfunción cardíaca [2]. Un estudio reciente de la Academia Americana de Pediatría sugiere que la prevalencia del SAHS infantil está entre el 1% y el 5% [2].

El test diagnóstico estándar para valorar la presencia de SAHS en niños es la polisomnografía nocturna completa en el hospital (PSG), en la que el sueño del niño es monitorizado continuamente mediante múltiples sensores. Sin embargo, la PSG es un método complejo, costoso y su disponibilidad es limitada, lo que ha generado largas listas de espera [3, 4]. Además, la presencia de los múltiples

sensores hace que la PSG sea altamente intrusiva para los niños, lo que limita su efectividad, dando lugar a resultados no válidos frecuentemente [5].

Recientemente se ha producido un incremento en la investigación en nuevas metodologías en la ayuda al diagnóstico del SAHS en niños [2, 6, 7]. La Academia Americana de Pediatría indica que estos métodos suelen ser útiles en pacientes positivos, mientras que tienen un valor predictivo limitado cuando los niños no padecen la enfermedad [2]. Por lo tanto, es necesaria una mayor investigación en el desarrollo de nuevas técnicas en este contexto. En este sentido, las técnicas de procesado automático de la señal podrían incrementar la capacidad diagnóstica de los test de *screening* de SAHS en niños. El electrocardiograma (ECG) [8, 9], la fotopletimografía (PPG) [10, 11] y la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) [1, 3, 4, 12, 13], son señales típicamente estudiadas en este contexto.

En el presente estudio, se han analizado registros de SpO₂ procedentes de la PR domiciliar debido a su disponibilidad, simplicidad y adecuación para los niños. Estudios previos en el contexto del SAHS infantil basados en la señal de SpO₂ se han centrado en el estudio de índices de oximetría convencionales [1, 3, 4, 12, 13], estadísticos sencillos [4, 12] y análisis espectral clásico [12]. En el presente estudio, se ha realizado un análisis exhaustivo del espectro de la señal de SpO₂ para buscar la banda de frecuencias de interés más apropiada en el contexto de la apnea infantil. Hasta ahora, los estudios en el dominio de la frecuencia han hecho uso de parámetros empleados típicamente en adultos [12]. Sin embargo, las diferencias en la definición de los eventos respiratorios en los niños respecto de los adultos (duración y frecuencia) hacen pensar que la banda de frecuencias de interés podría ser diferente. Además, se han aplicado métodos no lineales para cuantificación de la irregularidad y la variabilidad de los registros de SpO₂ en el dominio del tiempo. El presente estudio se ha desarrollado bajo la hipótesis de que estas medidas podrían aportar información complementaria a la proporcionada por los índices de oximetría clásicos. Para ello, estas características se combinarán mediante técnicas de análisis discriminante lineal (LDA), análisis discriminante cuadrático (QDA) y regresión logística (LR) [14]. El

objetivo de este estudio es el diseño de nuevos clasificadores que puedan incrementar el potencial diagnóstico de la señal de SpO₂ registrada en el domicilio de los pacientes.

2. Sujetos y señales

La población bajo estudio estaba compuesta por un total de 50 niños (27 niños y 23 niñas) con edades comprendidas entre los 3 y los 13 años. Todos los niños eran sospechosos de padecer SAHS y fueron derivados a la Unidad de Desórdenes Respiratorios durante el Sueño del Hospital Universitario de Burgos. Se informó a los padres/tutores y obtuvo su consentimiento para la participación de los niños en el estudio, así como la aprobación del protocolo del estudio por parte del Comité Ético del hospital.

La prueba diagnóstica estándar de referencia consistió en una PSG nocturna en el hospital. Todos los niños fueron monitorizados continuamente mediante un polisomnógrafo Deltamed Coherence® 3NT versión 3.0 (Diagniscan, SA, ACH-Werfen Company, Paris, France). De acuerdo con las reglas de la Academia Americana de Medicina del Sueño, se definió apnea como la ausencia de flujo aéreo oronasal con una duración de al menos 2 ciclos respiratorios, mientras que hipopnea se definió como la reducción del flujo aéreo en al menos un 50% durante 2 o más ciclos respiratorios, acompañada de una desaturación mayor o igual al 3% y/o un arousal. Un Índice de Apnea-Hipopnea obstructiva (IAH) mayor o igual a 3 eventos por hora de sueño (e/h) derivado de la PSG se consideró diagnóstico positivo de la enfermedad [7]. La tabla 1 muestra las características socio-demográficas y clínicas de la población bajo estudio.

Todos los niños participantes en el estudio realizaron una PR en su propio domicilio con anterioridad a la PSG hospitalaria mediante el polígrafo eXim Apnea Polygraph (Bitmed®, Sibel S.A., Barcelona, Spain). Los registros de SpO₂ procedentes de la PR ambulatoria fueron registrados con una frecuencia de muestreo de 100 Hz y gravados para su análisis *offline* posterior. Se aplicó una etapa de preprocesado para la eliminación de artefactos (muestras nulas) relacionados con pérdidas de contacto con el sensor causadas por movimientos de los niños.

3. Metodología

3.1. Extracción de características

Los registros de oximetría nocturna no supervisada fueron parametrizados mediante 9 características. Para ello, se crearon 3 subconjuntos de características de naturaleza complementaria: métricas en el dominio de la frecuencia, medidas no lineales e índices de oximetría convencionales.

A) *Características espectrales*. Se aplicó el método no paramétrico de Welch [15] para la estimación de la densidad espectral de potencia (PSD) de cada registro de SpO₂. Para poder caracterizar convenientemente la periodicidad de los eventos de apnea se emplearon segmentos de 60000 muestras (10 minutos), con

	Todos	SAHS negativo	SAHS positivo	p-valor
Sujetos (n)	50	24	26	–
Edad (años)	5.30 ± 2.55	5.17 ± 2.44	5.42 ± 2.69	NS
Varones (n)	23 (46%)	13 (54%)	10 (38%)	NS
IMC (kg/m²)	16.51 ± 2.47	16.13 ± 1.74	16.87 ± 2.99	NS
Registro (h)	8.86 ± 0.83	8.99 ± 0.48	8.74 ± 1.05	NS
IHA (e/h)		1.30 ± 0.79	17.89 ± 15.41	< 0.01

Tabla 1. Características socio-demográficas y clínicas de la población bajo estudio

solapamiento del 50% y transformada discreta de Fourier (DFT) de 2¹⁷ puntos, con el objetivo de obtener una buena resolución espectral. Se definió la banda de interés del SAHS infantil como aquella en la que se alcanzaban diferencias estadísticas significativas entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo de la población bajo estudio. Para ello, se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney a la potencia instantánea de la señal (amplitud de la PSD) de ambos grupos para cada frecuencia del espectro. Se consideró significativo todo *p*-valor < 0.05. La banda de frecuencias de interés del espectro se parametrizó mediante las siguientes características [16]:

- i. Amplitud de pico (*AP*). Se determinó como el máximo de la PSD en la banda de interés.
- ii. Potencia relativa (*PR*). Se calculó como el área bajo la PSD en la banda de interés respecto de la potencia total de la señal.
- iii. Potencia total (*PT*). Fue estimada como el área bajo la PSD en todo el espectro.
- iv. Frecuencia mediana (*FM*). *FM* es la frecuencia para la que la potencia total de la señal se divide al 50% a ambos lados del espectro.
- v. Entropía espectral (*SE*). *SE* es una medida de distribución de la potencia en el espectro relacionada con la entropía de Shannon.

B) *Características no lineales*. Se aplicaron métricas no lineales para cuantificar la irregularidad y variabilidad introducidas por los eventos de apnea en los registros de SpO₂.

- vi. Entropía muestral (*SampEn*). *SampEn*(*m*, *r*, *N*) cuantifica la irregularidad de una serie temporal, asignando valores más elevados a los datos más irregulares [16]. Como parámetros de entrada se han empleado *m* = 1 y *r* = 0.25 veces la desviación estándar (SD) de los datos, ampliamente utilizados en estudios previos [16].
- vii. Medida de la tendencia central (*CTM*). *CTM*(*r*) cuantifica la variabilidad de los datos derivada de las representaciones de diferencias de segundo orden, asignando valores más pequeños a los datos que presentan mayor variabilidad [16]. En este estudio se ha empleado *r* = 1, considerado óptimo en el contexto del análisis de la señal de oximetría para la detección del SAHS en trabajos previos [16].

C) *Índices de oximetría clásicos.* Se incorporaron al estudio los siguientes índices de oximetría basados en el número y duración de las desaturaciones, comúnmente empleados en la práctica clínica:

- viii. Índice de desaturación del 3% (*ODI3*). Número de descensos en la señal de oximetría mayores o iguales al 3% respecto del *baseline*.
- ix. Tiempo total acumulado del 90% (*CT90*). Porcentaje de tiempo de registro con valores de saturación por debajo del 90%.

3.2. Clasificación de características

Se han empleado técnicas estadísticas de reconocimiento de patrones para el diseño de algoritmos de clasificación basados en LDA, QDA y LR.

A) *Análisis discriminante lineal (LDA).* Las reglas de clasificación basadas en análisis discriminante modelan cada función de densidad condicional de la clase como una distribución normal multivariante [14]. En el caso más simple, el clasificador LDA asume igualdad de las matrices de covarianzas, estableciendo una frontera de decisión lineal.

B) *Análisis discriminante cuadrático (QDA).* En el caso más general en el que no es posible asumir homocedasticidad, la regla de decisión de Bayes que minimiza la función de error de clasificación se convierte en una frontera de decisión cuadrática (QDA) [14].

C) *Regresión logística (RL).* Los clasificadores basados en regresión logística no asumen *a priori* condiciones de normalidad ni homocedasticidad. LR modela la función de densidad de probabilidad como una distribución de Bernoulli y emplea la razón de máxima verosimilitud para determinar los coeficientes del modelo de clasificación [14].

3.3. Análisis estadístico

Se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bajo estudio. Los *p*-valor < 0.05 fueron considerados significativos. El análisis del rendimiento diagnóstico se realizó en base a la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, precisión y área bajo la curva ROC. Se aplicó validación cruzada dejando uno fuera (LOO-CV) para valorar apropiadamente la calidad de los resultados.

4. Resultados

La Figura 1 muestra los espectros promedio normalizados de las señales de oximetría para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo. Es posible observar cómo se produce un aumento de potencia en el espectro de los niños con SAHS en la zona de bajas frecuencias, que estaría relacionado con la periodicidad de los recurrentes eventos de apnea a lo largo de la noche. Estas diferencias visuales se traducen en diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor<0.05) en la banda de frecuencias

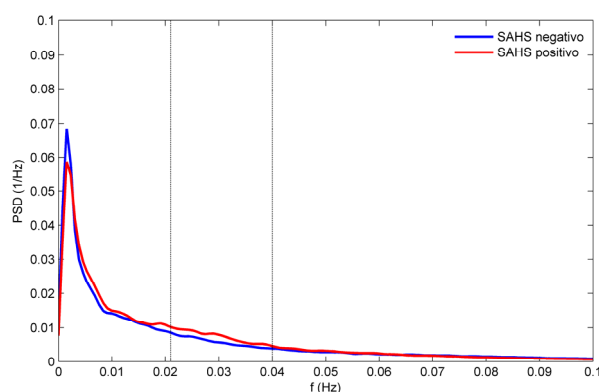


Figura 1. PSDs promedio normalizadas para los grupos SAHS negativo y SAHS positivo y banda de interés.

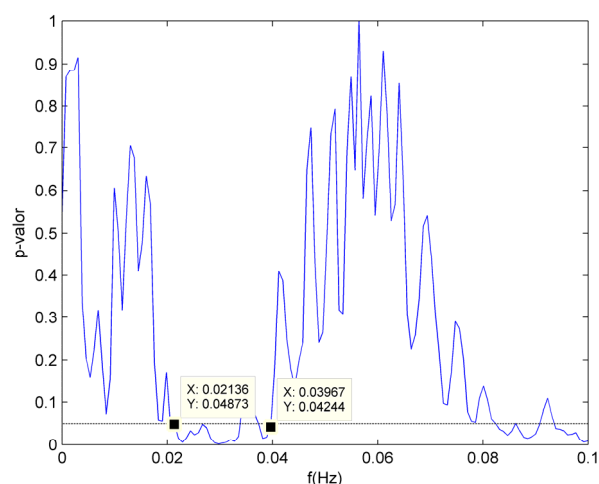


Figura 2. Evolución del *p*-valor para cada frecuencia.

0.021 – 0.040 Hz. La Figura 2 muestra la evolución del *p*-valor para cada frecuencia del espectro de la señal de SpO₂. Se ha seleccionado una banda de interés uniforme, la cual recoge todas las frecuencias para las que se alcanzan diferencias significativas.

La Tabla 2 recoge el rendimiento diagnóstico de cada parámetro individual derivado de la etapa de extracción de características empleando LOO-CV. La precisión varía entre el 58.0% y el 70.0% en el subconjunto de características espectrales, entre 66.0% y 68.0% en el subconjunto de medidas no lineales y entre el 60.0% y el 66.0% en el de índices clásicos. *AP* y *PT* alcanzaron el mayor rendimiento diagnóstico, con una precisión del 70.0% y AROC de 0.78 empleando LOO-CV. La Tabla 3 resume el rendimiento diagnóstico de los modelos entrenados en la etapa de clasificación. Observando las medidas globales de rendimiento, el clasificador LDA alcanzó la mayor precisión (80.0%) empleando LOO-CV.

5. Discusión y conclusiones

En este estudio se ha combinado información derivada del análisis espectral y no lineal de los registros de SpO₂ procedentes de la PR no supervisada en el domicilio con la procedente de los índices convencionales típicamente empleados en la ayuda al diagnóstico del SAHS infantil. Se han aplicado 2 etapas automáticas de extracción y clasificación de características. Individualmente, se ha

	TP	TN	FP	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc	AROC
<i>AP</i>	17	19	5	9	65.4	70.8	72.0	68.0	70.0	0.78
<i>PR</i>	14	17	7	2	53.8	70.8	66.7	58.6	62.0	0.73
<i>PT</i>	18	17	7	8	69.2	70.8	72.0	68.0	70.0	0.78
<i>FM</i>	15	14	10	11	57.7	58.3	60.0	56.0	58.0	0.61
<i>SE</i>	17	14	10	9	65.4	58.3	63.0	60.9	62.0	0.61
<i>SampEn</i>	17	17	7	9	65.4	70.8	70.8	65.4	68.0	0.77
<i>CTM</i>	17	16	8	9	65.4	66.7	68.0	64.0	66.0	0.77
<i>ODI3</i>	10	20	4	16	38.5	83.3	71.4	55.6	60.0	0.60
<i>CT90</i>	14	19	5	12	53.8	79.2	73.7	61.3	66.0	0.67

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de cada parámetro individual bajo estudio empleando LOO-CV.

	TP	TN	FP	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc	AROC
<i>LDA</i>	21	19	5	5	80.8	79.2	80.8	79.2	80.0	0.94
<i>QDA</i>	22	14	10	4	84.6	58.3	68.8	77.8	72.0	0.95
<i>LR</i>	17	19	5	9	65.4	79.2	77.3	67.9	72.0	0.94

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de los modelos de clasificación LDA, QDA y LR empleando LOO-CV.

observado que cada característica no alcanza por si sola un elevado rendimiento diagnóstico. Sin embargo, el empleo combinado de esta información mediante un clasificador LDA ha alcanzado una precisión diagnóstica significativamente mayor. El clasificador óptimo construido alcanzó un par Sensibilidad vs. Especificidad muy balanceado (80.8% vs. 79.2%) y una precisión moderadamente elevada (80.0%). Esto sugiere que la información procedente del dominio espectral, no lineal y de los índices convencionales podría ser complementaria.

Este estudio ha permitido determinar una banda de frecuencias de interés en el contexto del SAHS infantil. El rango de frecuencias encontrado (0.021 – 0.040 Hz) está ligeramente desplazado hacia mayores frecuencias respecto de la banda de interés en los adultos (0.014 - 0.033 Hz) [17]. Esto concuerda con la definición de los eventos respiratorios en niños, de duración mínima inferior (6 seg. en niños vs. 10 segundos en adultos), lo que se traduce en una mayor frecuencia.

Nuestros resultados concuerdan con estudios recientes centrados en el análisis de la señal de SpO₂. La metodología propuesta mejora los resultados alcanzados por Chang et al. [1] y Cohen & De Chazal [4], que emplean clasificadores LR y LDA, respectivamente. El estudio de Garde et al. [12] alcanza una sensibilidad del 80.0% y especificidad del 92.1% empleando un clasificador LDA. Sin embargo, los registros analizados fueron tomados en un entorno supervisado.

El presente estudio presenta ciertas limitaciones. La población bajo estudio debe ser mayor. Además, los parámetros de entrada a los métodos no lineales deben optimizarse en el contexto del SAHS infantil.

En resumen, nuestros resultados sugieren que las características espectrales y no lineales proporcionan información útil y complementaria a los índices de oximetría, incrementando la capacidad diagnóstica de los registros de SpO₂ procedentes de la PR domiciliar no supervisada en el diagnóstico del SAHS infantil.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por los proyectos TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y

Competitividad y FEDER, el Proyecto Cero 2011 sobre Envejecimiento de la Fundación General CSIC, obra social de la Caixa y CSIC, el proyecto VA059U13 de la Conserjería de Educación (Junta de Castilla y León). Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal es beneficiario de una ayuda PIRTU concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo.

Referencias

- [1] 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, pp. 365–371, 2013.
- [2] C. L. Marcus, L. J. Brooks, S. D. Ward, et al., "Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome," *Pediatrics*, vol. 130, pp. e714–e755, 2012.
- [3] V. G. Kirk, S. G. Bohn, W. W. Flemons, and J. E. Remmers, "Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children," *Chest*, vol. 124, pp. 1702–1708, 2003.
- [4] G. Cohen and P. de Chazal, "Automated detection of sleep Apnea in infants using minimally invasive Sensors," in *Proc. 35th Annu. Int. Conf. IEEE-EMBS*, Osaka, 2013, pp. 1652–1655.
- [5] E. S. Katz, B. M. Ron, and C. M. D'Ambrosio, "Obstructive Sleep Apnea in Infants," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 185, pp. 805–816, 2012.
- [6] P. J. P. Poels, A. G. M. Schilder, S. van den Berg, A. W. Hoes, and K. F. M. Joosten, "Evaluation of a new device for home cardiorespiratory recording in children," *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 129, pp. 1281–1284, 2003.
- [7] M. L. Alonso, J. Terán, J. A. Cordero, A. I. Navazo, E. Ordax, J. F. Masa, and R. Pelayo, "Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children," *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44, pp. 318–323, 2008.
- [8] Y. Pu, R. P. Patterson, M. A. CramerBornemann, "Nocturnal cardio-respiratory indices - A novel screening tool for pediatric obstructive sleep disordered breathing," in *Proc. 27th Annu. Int. Conf. IEEE-EMBS*, Shanghai, 2005, pp. 2575–2578.
- [9] Z. D. Deng, C-S. Poon, N. M. Arzeno, and E. S. Katz, "Heart rate variability in pediatric obstructive sleep apnea," in *Proc. 28th Annu. Int. Conf. IEEE-EMBS*, New York, 2006, pp. 3565–3568.
- [10] E. Gil, R. Bailon, 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, pp. 1079–1088, 2010.
- [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 Biomed. Health Inf.*, vol. 18, pp. 240–246, 2014.
- [12] 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 *Proc. 35th Annu. Int. Conf. IEEE-EMBS*, Osaka, 2013, pp. 2531–2534.
- [13] C-M. Tsai, C-H. Kang, M-C. Su, et al., "Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 77, pp. 1286–1290, 2013.
- [14] J. D. Jobson, *Applied multivariate data analysis*. New York, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [15] P.D. Welch, "The use fast Fourier transform of the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms", *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, vol. AU-15, pp. 70–73, 1967.
- [16] D. Alvarez, R. Hornero, J. V. Marcos, N. Wessel, T. Penzel, M. Glos, and Félix del Campo, "Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis," *Int. J. Neural Syst.*, vol. 23, pp. 1-18, 2013.
- [17] C. Zamarrón, F. Gude, J. Barcala, J.R. Rodríguez, P.V. Romero, "Utility of Oxygen Saturation and Heart Rate Spectral Analysis Obtained From Pulse Oximetric Recordings in the Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome", *Chest*, vol. 123, pp. 1567–1576, 2003.