

Análisis de diferencias de segundo orden aplicado a la señal de flujo aéreo monocal para la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño en niños

V. Barroso García¹, G.C. Gutiérrez Tobal¹, L. Kheirandish Gozal², D. Álvarez González^{1,3}, F. Vaquerizo Villar¹, R. Romero Oraá¹, A. Crespo Sedano^{1,3}, F. del Campo Matías^{1,3}, D. Gozal², R. Hornero Sánchez¹

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

² Section of Sleep Medicine, Dept. of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, USA, dgozal@peds.bsd.uchicago.edu

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

Resumen

Este estudio se centra en el análisis automático de la señal de flujo aéreo monocal (FA) como ayuda en el diagnóstico del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) pediátrico. En concreto, se ha evaluado la utilidad diagnóstica de medidas extraídas de los diagramas de diferencias de segundo orden del FA, y la señal de variabilidad de frecuencia respiratoria (respiratory rate variability, RRV) que se obtiene de la misma. Para ello, se ha contado con 501 registros procedentes de niños de 0 a 13 años. El análisis se ha realizado en tres etapas metodológicas: (i) extracción de características del diagrama de diferencias de segundo orden, (ii) selección de características relevantes y no redundantes empleando el algoritmo fast correlation-based filter (FCBF) y (iii) evaluación de la capacidad diagnóstica conjunta de las medidas mediante 3 clasificadores: regresión logística (RL), linear discriminant analysis (LDA) y quadratic discriminant analysis (QDA). FCBF seleccionó automáticamente características óptimas tanto de FA como de RRV, mostrando la complementariedad de ambas señales. Los modelos fueron entrenados con las características seleccionadas. Para los puntos de corte 1 e/h, 5e/h y 10 e/h, la máxima precisión se alcanzó con el modelo RL (76.9%, 63.4% y 80.5%, respectivamente). Estos resultados sugieren que el análisis de la señal de FA mediante características de los diagramas de diferencias de segundo orden es de utilidad para ayudar a identificar el SAHS en sujetos pediátricos de acuerdo con los diferentes grados de severidad de la enfermedad.

1. Introducción

El Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio crónico caracterizado por la recurrencia de eventos de apnea (cese completo del flujo de aire) e hipopnea (reducción significativa del flujo de aire) durante el sueño [1]. Esta enfermedad presenta alta prevalencia en los niños, estimándose entre el 1% y el 4% [2]. El SAHS pediátrico tiene graves consecuencias para la salud y calidad de vida de los pacientes, pudiendo afectar al sistema cardiovascular, al sistema nervioso central, así como al desarrollo neurocognitivo de los niños [2]. Por tanto, un diagnóstico temprano resulta fundamental para permitir un acceso rápido al tratamiento. La polisomnografía nocturna (PSG) es el método de referencia para diagnosticar el SAHS pediátrico [1]. Esta prueba implica la monitorización del paciente en una unidad del sueño especializada para

registrar múltiples señales biomédicas. A partir de estos registros se obtiene el índice de apnea-hipopnea (IAH) [3]. Dicho índice, calculado como el número de eventos de apnea e hipopnea por hora de sueño (e/h), es empleado para determinar la presencia y la severidad del SAHS. A pesar de la eficacia de la prueba, la PSG requiere de costosos equipos para adquirir las señales, presenta disponibilidad limitada y es especialmente incómoda para los niños [1]. Por ello, se buscan métodos alternativos de diagnóstico que permitan simplificar el diagnóstico del SAHS infantil y reducir las listas de espera.

Un enfoque común es el análisis de un conjunto reducido de señales biomédicas, como la fotoplestismografía (*photoplethysmography*, PPG), el electrocardiograma (ECG), la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) o el flujo aéreo (FA) [4-7]. En este estudio se propone el análisis automático del FA y de la variabilidad de la frecuencia respiratoria (*respiratory rate variability*, RRV) como alternativa simplificada a la PSG. El FA está directamente involucrado en las definiciones de apnea e hipopnea [8], por lo que la simplificación de la PSG conduce de forma natural a su análisis. La señal RRV se obtiene directamente del FA y es calculada como el tiempo transcurrido entre respiraciones consecutivas [9]. Al igual que en el FA, la presencia de apneas e hipopneas puede causar alteraciones en el RRV. Además, diversos estudios han mostrado la utilidad de estas señales en el diagnóstico del SAHS infantil [6-7]. De acuerdo con estas consideraciones, y en base a la utilidad que los diagramas de diferencias de segundo orden del FA y del RRV han mostrado en el contexto del SAHS pediátrico [7], en este estudio proponemos su utilización en ambas señales para ayudar a diagnosticar el SAHS en niños. Estudios precedentes en el contexto del SAHS se han centrado en la caracterización de los diagramas mediante la única utilización de la medida de la tendencia central (*central tendency measure*, CTM) [7]. Sin embargo, en el presente estudio se parte de la hipótesis de que la caracterización exhaustiva de los diagramas de segundo orden de las señales FA y RRV podría proporcionar información adicional para ayudar en la estimación de la presencia y la severidad del SAHS. Por lo tanto, el objetivo del estudio es evaluar la capacidad diagnóstica de la información proporcionada por el análisis de dichas medidas.

2. Sujetos y señales

La población bajo estudio estaba compuesta por 501 sujetos pediátricos. Todos ellos eran sospechosos de padecer SAHS ya que presentaban síntomas comunes de la enfermedad. 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.

Los sujetos pediátricos fueron diagnosticados por especialistas médicos siguiendo las reglas de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) [8]. Aunque no existe un consenso sobre los umbrales que deben ser utilizados para determinar el grado de severidad de SAHS, diversos estudios asocian un IAH < 1 e/h con no SAHS, $1 \text{ e/h} \leq \text{IAH} < 5$ e/h con SAHS leve, $5 \text{ e/h} \leq \text{IAH} < 10$ e/h con SAHS moderado y $\text{IAH} \geq 10$ e/h con SAHS severo [10-11]. Así, 1 e/h, 5 e/h y 10 e/h se han escogido como umbrales de decisión para este estudio. La población bajo estudio fue dividida aleatoriamente en grupo de entrenamiento (50%) y grupo de test (50%), para entrenar y validar la metodología propuesta. La tabla 1 muestra los datos demográficos y clínicos de los sujetos pediátricos. No se encontraron diferencias estadísticas en estos datos entre el grupo de entrenamiento y el grupo de test.

La señal de FA usada en este estudio fue adquirida con el termistor durante la realización de la PSG. Su frecuencia de muestreo es la recomendada por la AASM, 100 Hz [8]. Se llevó a cabo una fase de preprocesado para eliminar los artefactos presentes en la señal FA. Con el fin de minimizar las posibles diferencias entre los niños debido al amplio rango de edad (0-13 años), los registros de FA se normalizaron según lo propuesto por Varady et al. [12]. La señal RRV se obtuvo calculando el tiempo entre inspiraciones consecutivas en la señal FA [7,9].

3. Metodología

3.1. Extracción de características

Los diagramas de diferencias de segundo orden son diagramas de dispersión centrados en el origen que representan subsecuencias desplazadas de la serie temporal original: $(x[i+2] - x[i+1])$ vs. $(x[i+1] - x[i])$, donde $x[i]$ es el valor de la serie FA en el instante de tiempo i [13]. Como puede observarse en las figuras 1 y 2, la dispersión de los datos presenta diferencias cualitativas según el grupo de severidad de SAHS. Estos resultados nos han conducido al análisis exhaustivo de los diagramas de diferencias de segundo orden. Para ello, se han extraído características típicas de los diagramas de Poincaré [14-15], aplicados sobre los diagramas de diferencias de segundo orden de los registros de FA y RRV. Los diagramas de Poincaré muestran gráficamente la correlación entre intervalos de tiempo consecutivos [14-15]. Las medidas basadas en la geometría de estos diagramas permiten cuantificar la variabilidad a corto plazo, a largo plazo y total de la señal. Estas características se calculan mediante [14-15]:

Característica	Todos	Entrenamiento	Test
Sujetos (n)	501	250	251
Edad (años)	6 [3, 9]	6 [4, 8]	6 [3, 9]
Varones (n)	314 (62.67%)	160 (64%)	154 (61.35%)
IMC (kg/m ²)	17.81 [15.75, 22.21]	17.39 [15.57, 21.97]	18.14 [16.11, 22.44]
IAH (e/h)	3.2 [0.95, 8.08]	2.69 [0.77, 7.28]	3.53 [1.37, 9.06]
IAH ≥ 1 (e/h)	367 (73.25%)	170 (68%)	197 (78.49%)
IAH ≥ 5 (e/h)	180 (35.93%)	83 (33.2%)	97 (38.65%)
IAH ≥ 10 (e/h)	104 (20.76%)	48 (19.2%)	56 (22.31%)

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los sujetos.

- Ajustes de elipses: a partir de X_1 y X_2 que son los ejes X e Y del diagrama rotados $\pi/4$ rad, respectivamente, se mide la dispersión de los puntos alrededor del eje X_1 (SD_1) y del eje X_2 (SD_2), así como la desviación típica total del diagrama y el área de la elipse.
- Técnicas de histograma: la proyección de los puntos del diagrama sobre los ejes X , Y , X_1 y X_2 , forman los histogramas H_x , H_y , H_{x_1} y H_{x_2} , respectivamente. Para cada uno de estos histogramas se calculan los momentos estadísticos del primer al cuarto orden (media, desviación típica, skewness y curtosis) y los tres primeros cuartiles.
- Coeficiente de correlación: se mide la correlación lineal entre $(x[i+2] - x[i+1])$ y $(x[i+1] - x[i])$.
- Cocientes entre las medidas SD_1 y SD_2 .

3.2. Selección de características

Para obtener un subconjunto óptimo entre las características extraídas, se aplicó la metodología *Fast Correlation-Based Filter* (FCBF) [16]. FCBF se basa en la incertidumbre simétrica (symmetrical uncertainty, SU), que es una normalización de la ganancia de información entre dos variables [16]. En primer lugar, las características se ordenan de mayor a menor relevancia (SU más alta con el IAH). Luego, las características consideradas redundantes con respecto a aquellas que son más relevantes son descartadas, obteniendo así un subconjunto óptimo formado por características relevantes y no redundantes entre sí.

3.3. Clasificación

Se utilizaron técnicas convencionales de reconocimiento de patrones para la clasificación binaria, usando los umbrales 1 e/h, 5 e/h y 10 e/h [17]:

- Regresión logística (RL): calcula la probabilidad a posteriori de pertenecer al grupo SAHS negativo ($\text{IAH} < \text{umbral}$) o al SAHS positivo ($\text{IAH} \geq \text{umbral}$) en función de características introducidas al modelo. Para ello, se estiman los coeficientes del modelo RL mediante el algoritmo de máxima verosimilitud.
- Análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*, LDA) y análisis discriminante cuadrático (*quadratic discriminant analysis*, QDA): determinan la función discriminante lineal y cuadrática, respectivamente, para las características de entrada y asigna el grupo para el que el discriminante sea mayor.

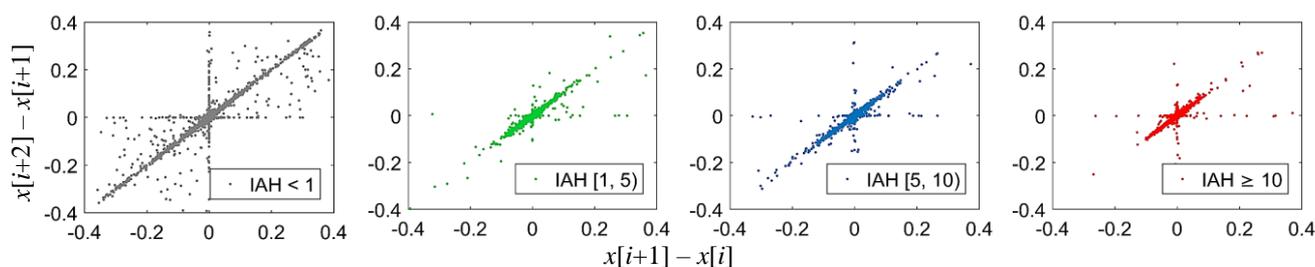


Figura 1. Diagramas de dispersión de la señal de FA para los grupos de severidad IAH < 1, IAH [1,5), IAH [5,10) e IAH ≥ 10.

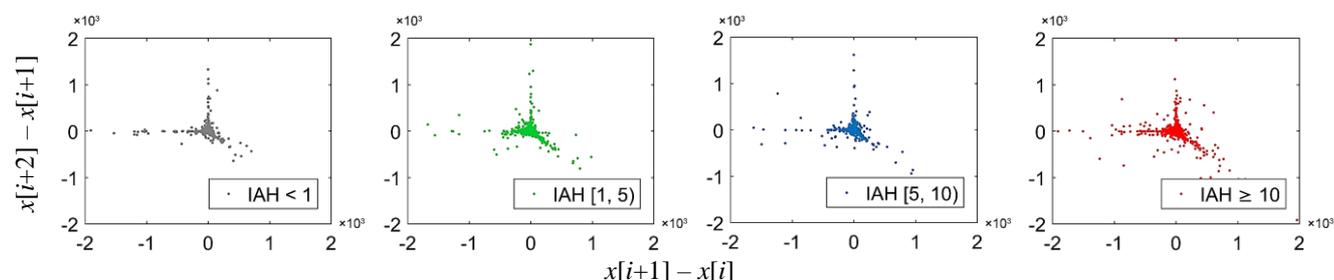


Figura 2. Diagramas de dispersión de la señal de RRV para los grupos de severidad IAH < 1, IAH [1,5), IAH [5,10) e IAH ≥ 10.

3.4. Análisis estadístico

El rendimiento diagnóstico de los modelos RL, LDA y QDA 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

Las características seleccionadas automáticamente mediante el algoritmo FCBF fueron la media de Hx_2 de FA y la media y el segundo cuartil de Hx_1 de RRV, formando el subconjunto óptimo de entrada a los clasificadores.

4.2. Grupo de Test

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los modelos RL, LDA y QDA, construidos a partir del subconjunto de características óptimo. Los resultados obtenidos para los umbrales 1 e/h, 5 e/h y 10 e/h, se muestran en las tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha evaluado la capacidad diagnóstica de las medidas extraídas de los diagramas de diferencias de segundo orden de las señales FA y RRV para detectar la presencia de SAHS en niños. Para ello, se extrajeron 35 características de FA y 35 características de RRV basadas en la geometría de los diagramas de diferencias de segundo orden. De las 70 características, el método FCBF seleccionó automáticamente una característica de FA (media de Hx_2) y dos de RRV (media y segundo cuartil de Hx_1), poniendo de manifiesto la utilidad de dichos parámetros y la complementariedad de la información extraída de FA y RRV. Los modelos RL, LDA y QDA fueron entrenados con las características seleccionadas. La máxima precisión se alcanzó con el modelo RL para

los 3 puntos de corte (76.9% para 1 e/h, 63.4% para 5 e/h y 80.5% para 10 e/h). Con QDA se clasificó correctamente al 81.5% de los sujetos con un IAH ≥ 1 e/h. Así, este modelo podría predecir la presencia de SAHS (IAH ≥ 1 e/h). El modelo LR clasificó correctamente al 96.9% de los sujetos con un IAH < 10 e/h. Si este modelo predice un IAH < 10 e/h, puede descartarse que los sujetos padezcan SAHS severo con una probabilidad del 81.5%. Además, el alto valor de LR+ obtenido con RL para 10 e/h (7.5), implica una alta proporción de sujetos bien clasificados respecto a los sujetos con IAH < 10 mal clasificados. De esta forma, la metodología propuesta podría servir para descartar el SAHS severo.

Diversos estudios han evaluado el uso de un conjunto reducido de señales biomédicas para detectar el SAHS en niños. Shouldice et al. [4] analizaron 50 ECGs y aplicaron técnicas de extracción de características temporales y espectrales junto con QDA, obteniendo una precisión del 84.0% (85.7% S y 81.8% E) para el umbral 1 e/h. Lázaro et al. [5] analizaron 21 PPGs y aplicaron metodología wrapper para la selección de características y LDA como clasificador, obteniendo una precisión del 86.7% (100.0% S y 71.4% E) para 5 e/h. Gutiérrez-Tobal et al. [6], analizaron características espectrales de FA e índices convencionales de SpO_2 procedentes de 50 sujetos. Para el umbral 3 e/h su modelo RL alcanzó una precisión del 86.3% (85.9% S y 87.4% E). Barroso-García et al. [7] analizaron la variabilidad y la irregularidad del FA, extrayendo el CTM y las entropías espectrales de 501 registros. Aplicaron el método de selección *forward stepwise logistic regression* junto con un modelo RL, obteniendo una precisión del 60% para 1 e/h (60.5% S y 58.6% E), 76% para 5 e/h (65% S y 80.6% E) y 80% para 10 e/h (83.3% S y 79% E). De este modo, sólo el trabajo de Barroso-García et al. [7] evalúa su metodología según la severidad del SAHS y emplea un número de sujetos elevado. No obstante, se ha conseguido superar la precisión alcanzada en su estudio para 1 e/h y 10 e/h, sin necesidad de realizar un análisis espectral de la señal.

Clasificador	S (%)	E (%)	P (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
RL	98.0	0	76.9	78.1	0	1.0	-
LDA	61.9	0	56.2	77.7	20.2	1.0	1.1
QDA	33.5	72.2	41.8	81.5	22.9	1.2	0.9

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de los clasificadores RL, LDA y QDA para el umbral 1 e/h.

Clasificador	S (%)	E (%)	P (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
RL	21.7	89.6	63.4	56.8	64.5	2.1	0.9
LDA	50.5	70.1	62.6	51.6	69.2	1.7	0.7
QDA	29.9	84.4	63.4	54.7	65.7	1.9	0.8

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de los clasificadores RL, LDA y QDA para el umbral 5 e/h.

Clasificador	S (%)	E (%)	P (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
RL	23.2	96.9	80.5	68.4	81.5	7.5	0.8
LDA	39.3	87.2	76.5	46.8	83.3	3.1	0.7
QDA	33.9	83.6	72.5	37.3	81.5	2.1	0.8

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de los clasificadores RL, LDA y QDA para el umbral 10 e/h.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Aunque el número de sujetos es elevado, con una base de datos aún mayor nuestros resultados serían más generalizables. Además, la proporción de sujetos pertenecientes a cada uno de los cuatro grupos de severidad del SAHS debería estar más balanceada. Con el fin de complementar el análisis basado en medidas extraídas de los diagramas de diferencias de segundo orden e incrementar la capacidad de discriminar los sujetos pediátricos con un IAH ≥ 5 e/h, un análisis complementario de características temporales será objeto de investigaciones futuras. 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 otra línea de investigación futura.

En resumen, se ha caracterizado la señal FA y RRV mediante medidas basadas en la geometría del diagrama de diferencias de segundo orden, alcanzando un alto rendimiento a la hora de detectar la presencia de SAHS y a la hora de descartar el SAHS severo. Por ello, estos resultados sugieren que el análisis de la señal FA mediante medidas extraídas de los diagramas de diferencias de segundo orden podría ser de utilidad para ayudar a identificar el SAHS pediátrico y su severidad.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y FEDER (VA037U16), el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y FEDER (TEC2014-53196-R y RTC-2015-3446-1), la ‘European Commission’ y FEDER (POCTEP 0378_AD_EEGWA_2_P), y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 153/2015). V. Barroso García y F. Vaquerizo Villar son beneficiarios de una ayuda concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo. D. Álvarez es beneficiario de un contrato Juan de la Cierva financiado por el MINECO (IJCI-2014-22664).

Referencias

- [1] Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, vol 130, no 3, 2012, pp 714–55.
- [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] 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 245-60.
- [4] 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 784-92.
- [5] 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, 240-6.
- [6] 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 401-7.
- [7] Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, et al. Irregularity and Variability Analysis of Airflow Recordings to Facilitate the Diagnosis of Paediatric Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome. *Entropy*, vol 19, no 9, 2017, pp 447.
- [8] 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.
- [9] Cysarz D, Zerm R, Bettermann H, et al. Comparison of respiratory rates derived from heart rate variability, ECG amplitude, and nasal/oral airflow. *Ann Biomed Eng*, vol 36, 2008, pp 2085–94.
- [10] Tan HL, Gozal D, Ramirez H, et al. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep*, vol 37, no 2, 2014, pp 255–60.
- [11] Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M, et al. Consensus Document on Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Children. *Arch Bronconeumol*, vol 47, sup 5, 2011, pp 2–18.
- [12] Varady P, Micsik T, Benedek S, et al. A novel method for the detection of apnea and hypopnea events in respiration signals. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 49, 2002, pp 936–42.
- [13] Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals. *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol 15, 1996, pp 7–102.
- [14] Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 48, no 11, 2001, pp 1342-7.
- [15] Piskorski J, Guzik P. Filtering Poincaré plots. *CMST*, vol 11, no 1, 2005, pp 39-48.
- [16] Yu L, Liu H. Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res*, vol 5, 2004, pp 1205-24.
- [17] 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 37th Annu Int Conf IEEE-EMBS*, Milán, 2015, pp 2800-3.

ÍNDICE DE AUTORES

A

Abad, M.	367
Abella, M.	37, 243, 247, 349, 529
Acero, J.	77
Acha, B.	163, 517, 521
Aginagalde, M.	411
Aja-Fernández, S.	41
Alberdi, A.	367
Alberich-Bayarri, A.	33, 49, 81, 203, 239, 491
Alberola, J.	225, 229
Alberola-López, C.	29, 41, 45
Alcántara-Aragón, V.	265
Alcaraz, R.	19, 23, 73, 173, 181, 185, 465, 469
Aldazabal, J.	419
Alfano, F.	301
Almeida, D. A.	447
Almendral, J.	133
Alonso-Atienza, F.	3, 121
Alonso, D.	7
Alonso, E.	11, 15
Alonso, P.	415
Alonso-Alconada, D.	547
Álvarez, A.	129, 547
Álvarez, D.	209, 481
Álvarez, F. J.	129, 547
Álvarez, I.	15
Álvarez-Gila, A.	3
Amarillo, A.	275
Amestoy, H.	147
André, J. M.	307
Anso, J.	287
Aramendi, E.	3, 7, 11, 15
Aramendia, I.	55
Arana, S.	333, 433
Aranda-Iglesia, D.	375
Arce, J. L.	167, 437, 441
Arévalo, L.	167, 437, 441
Armengol, N.	407
Arranz, I.	333
Arranz, N.	345
Arregui, F. J.	455
Ascorbe, J.	455
Asensio, A.	383
Ayala, U.	3, 11, 367
Ayarza, A.	257

B

Badiola, M.	395, 543
Ballesteros, N.	243, 247, 529
Baltasar, M.	77
Bao, F.	235
Barbarov, G.	59
Barbier, L.	93
Bariáin, C.	455
Barquero-Pérez, O.	121, 473, 485
Barrenechea, M.	367
Barrenetxea, L.	55
Barroso, V.	209, 481
Batista, T.	359
Bello, C.	345
Benalcazar, C.	225, 229
Benítez, R.	391
Benito, R.	93, 157
Berbeira, M.	511
Bereciartua, A.	199
Bou-Ali, M.	411
Broncano-Cabrero, J.	41
Brull, A.	279
Bueno, G.	191, 195
Bueno, O.	301
Bujanda, L.	235
Butrón, A.	143

C

Cabanes, I.	279
Calafell, I.	451
Calderón, A. J.	235
Calvillo, J.	103, 261
Calvo, F. A.	301, 403
Calvo, M.	367
Cámara, M. A.	121
Campisi, J.	333
Cano, M.	217, 341
Cano, O.	177
Cantero, S.	473
Caramé, P.	163
Carbonell, C.	399
Carreras, J. L.	403
Casado, I.	235
Castillo, C.	235, 257, 551
Castro, P.	115
Caulier, R.	133